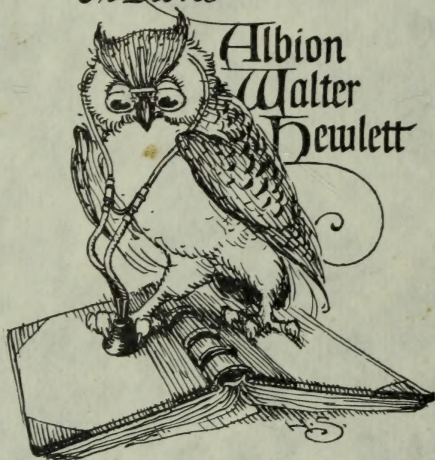
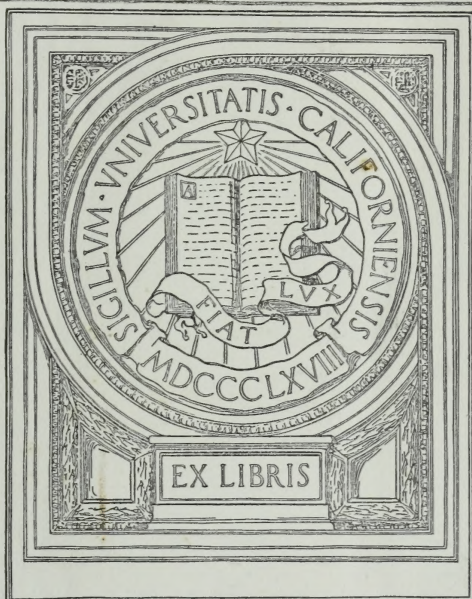


Ex Libris

Albion
Walter
Hewlett

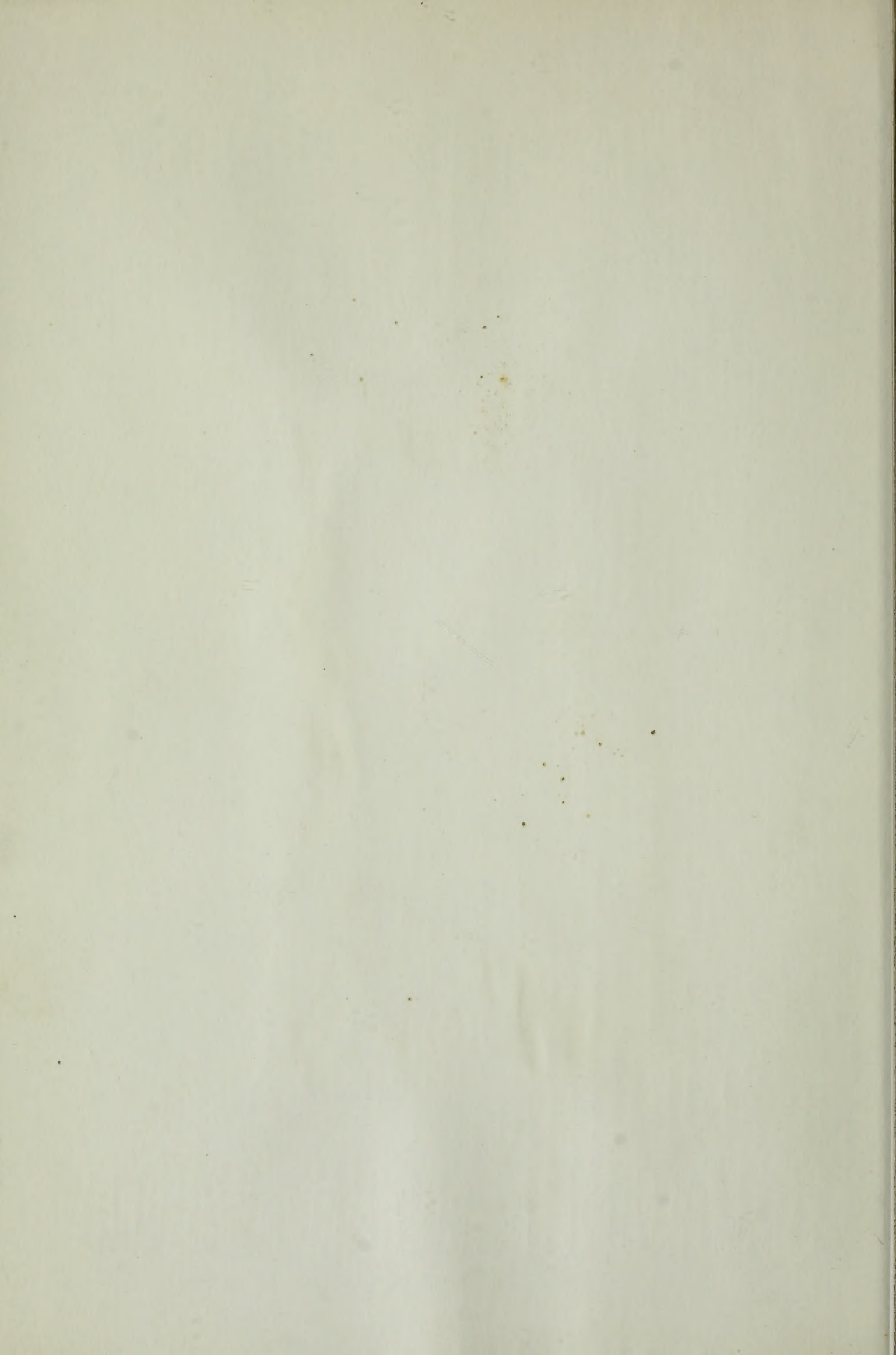


UNIVERSITY OF CALIFORNIA
MEDICAL CENTER LIBRARY
SAN FRANCISCO



EX LIBRIS

FROM THE LIBRARY OF
ALBION W. HEWLETT, M.D.



Handbuch

der

Allgemeinen Pathologie

unter Mitwirkung von

E. Albrecht in Frankfurt a. M., **L. Aschoff** in Freiburg i. B., **M. Askanazy** in Genf, **P. v. Baumgarten** in Tübingen, **R. Beneke** in Marburg, **R. Boehm** in Leipzig, **P. Ernst** in Heidelberg, **C. Fraenkel** in Halle, **F. Henke** in Königsberg i. Pr., **E. Hering** in Prag, **C. Hess** in Würzburg, **K. Hirsch** in Göttingen, **W. His** in Berlin, **A. Hoche** in Freiburg i. Br., **R. Klemensiewicz** in Graz, **F. Kraus** in Berlin, **R. Kretz** in Prag, **H. Lühje** in Frankfurt a. M., **O. Minkowski** in Greifswald, **F. Moritz** in Straßburg i. E., **R. Paltauf** in Wien, **E. Romberg** in Tübingen, **M. B. Schmidt** in Zürich, **A. Schwenkenbecher** in Marburg und **G. Sobernheim** in Berlin

herausgegeben von

L. Krehl,

und

F. Marchand,

Professor der inneren Medizin an der Universität
in Heidelberg

Professor der allgemeinen Pathologie und patho-
logischen Anatomie an der Universität in Leipzig.

Erster Band:

Allgemeine Ätiologie.

Leipzig

Verlag von S. Hirzel

1908.



Published 12th March nineteenhundred eight.
Privilege of copyright in the United States reserved under the Act approved March 3
1905 by S. Hirzel, Publisher and Proprietor of this work, at Leipzig (Germany).



RB
111
K92
v.1
1908

Vorwort.

Das Werk, dessen erster Band jetzt fertig vorliegt, ist aus dem Wunsche hervorgegangen, eine zusammenfassende Darstellung der Lehre von den pathologischen Vorgängen mit Einschluß ihrer Ursachen zu liefern. Es ist hier der Versuch gemacht, die einzelnen Teile der allgemeinen Pathologie zu einem möglichst einheitlichen Ganzen zu verschmelzen, die bisher vielfach, besonders in Deutschland, beibehaltene Sonderstellung einer allgemeinen pathologischen Anatomie aufzugeben. Die allgemeine Pathologie, als biologische Wissenschaft und als die Grundlage der Klinik, kann nicht einseitig vom anatomischen Standpunkte aus begriffen werden; auch die anatomischen Veränderungen bedürfen zu ihrem Verständnis nicht bloß der histologischen Untersuchung, sondern der steten Berücksichtigung der zugrunde liegenden chemisch-physikalischen Vorgänge in ihrer Bedeutung als Abweichungen von den normalen Lebensvorgängen. Andererseits ist auch für das Verständnis der krankhaften Störungen der Funktionen die genaue Kenntnis jener materiellen Veränderungen und ihrer Ursachen unerläßlich. Nur bei gleichmäßiger Verwertung dieser verschiedenen Gesichtspunkte wird sich eine befriedigende Einsicht in das Wesen der Krankheitsvorgänge, das Ziel aller pathologischen Studien, erreichen lassen.

Der Umfang des Handbuches ist auf vier Bände berechnet, deren erster die allgemeine Ätiologie enthält. Der zweite soll die Lehre von den krankhaften Störungen der Organfunktionen (Zirkulation, Respiration, Sekretion, nervöse und psychische Vorgänge), der dritte die allgemeinen Störungen des Stoffwechsels und die degenerativen Prozesse, der vierte die Lehre von der Entzündung und Heilung (mit Einschluß der Regeneration und Transplantation), ferner die Grundzüge der Lehre von den Neubildungen und den Bildungsfehlern sowie die Fieberlehre umfassen. Die klinische

Symptomatologie soll dabei nur soweit in den Bereich der Darstellung gezogen werden, als sie zum Verständnis der Vorgänge dient.

Zahlreiche Gelehrte haben bereitwillig die Mitarbeit an dem Werke übernommen. Wenn dieser Umstand auch eine gewisse Verschiedenheit in der Bearbeitung der einzelnen Abschnitte mit sich bringt, so wird doch nur durch die Teilung der Arbeit eine möglichst sachkundige Darstellung des ganzen Gebietes ermöglicht.

L. Krehl.

F. Marchand.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
F. Marchand, Einleitung	1

Allgemeine Ätiologie.

Erste Abteilung:

Die äußeren Krankheitsursachen.

Kapitel I.

F. Henke, Die mechanischen Krankheitsursachen. Mit 2 Figuren.	
I. Die verschiedenen Arten mechanischer Einwirkungen und ihre unmittelbaren allgemeinen Folgen. Kurze Übersicht der Folgen für die einzelnen Gewebe	21
II. Infektion nach Trauma	33
III. Trauma und Geschwulstbildung	36
IV. Andere Folgen mechanischer Einwirkung unter besonderen Bedingungen	38
V. Folgen anhaltenden und wiederholten Druckes auf die Gewebe	38
VI. Formveränderung der Organe durch dauernden Druck	41
VII. Behinderung der Atmung und Zirkulation durch mechanische Einwirkung	43
VIII. Erkrankung durch Schwankungen (Kinetosen, Seekrankheit) Literatur	44 45

Kapitel II.

F. Marchand, Die thermischen Krankheitsursachen.	
A. Die Hitze als Krankheitsursache.	
I. Die Widerstandsfähigkeit niederer Organismen gegen Hitze	49
II. Lokale Wirkungen hoher Temperaturen (Verbrennungen)	50
1. Direkte Einwirkung	50
a) Leukocyten	50
b) Erythrocyten	51
c) Wirkung auf die Gefäße	56
2. Lokale Wirkung der strahlenden Wärme	61
3. Allgemeine Wirkungen ausgedehnter Verbrennungen. Ursache des Fröhntodes nach solchen	63
a) Zeit des Todes	64
b) Blutveränderung	65
a) Rote Blutkörperchen	65
β) Eindickung des Blutes	68

	Seite
γ) Thrombose	69
δ) Blutgase	70
c) Veränderungen der Nieren und des Harns	70
d) Körperwärme	72
e) Nervöse Störungen	72
f) Verhalten der Atmung und des Pulses	74
g) Stoffwechsel	75
h) Toxische Wirkungen	76
i) Pathologisch-anatomische Befunde	79
III. Allgemeine Wirkung hoher Temperatur. Steigerung der Eigenwärme (Hyperthermie)	82
1. Experimentelle Erzeugung von Hyperthermie bei Tieren	82
a) Störungen der Zirkulation	85
α) Veränderung des Blutes	85
β) Herzaktion	85
b) Atmung	87
c) Stoffwechsel	87
d) Ernährungsstörungen der Organe	88
e) Nervensystem	89
f) Todesursache	90
2. Hyperthermie beim Menschen	91
3. Hitzschlag	92
a) Geographische Verbreitung	93
b) Pathologie	93
c) Temperatur und Puls	96
d) Sektionsbefunde	97
e) Theorie	100
4. Sonnenstich	105
5. Folgen anhaltender Hitzewirkung für das Gehirn	107
B. Die Kälte als Krankheitsursache.	
I. Widerstandsfähigkeit niederer Organismen gegen Kälte	108
II. Lokale Einwirkung der Kälte auf lebende Gewebe	112
1. Rote Blutkörperchen	112
2. Wirkung auf die äußeren Weichteile	113
a) Wirkung auf die Gefäße	113
b) Gefrieren der äußeren Weichteile	115
III. Allgemeine Wirkung der Kälte (Erkältung, Hypo- thermie, Erfrierungstod)	119
Experimentelle Hypothermie	120
Erfrierung beim Menschen	128
IV. Erkältung	130
Literatur	137
A. Wärme	137
B. Kälte	141

Kapitel III.

L. Aschoff, Die strahlende Energie als Krankheitsursache.	
Physikalische Einleitung	144
Literatur	140
A. Die Lichtstrahlen als Krankheitsursache	147
Literatur	168
B. Die Röntgen- und Radiumstrahlen als Krankheitsur- sache	170
Literatur	181

C. Die Elektrizität als Krankheitsursache	184
Elektrische Strahlen. Fernwirkung der Elektrizität . . .	185
Der elektrische Strom	185
Literatur	189

Kapitel IV.

L. Aschoff, Der Luftdruck als Krankheitsursache.	
Anhang: Klimatische Faktoren	196
Literatur	196

Kapitel V.

R. Boehm, Die chemischen Krankheitsursachen. (Allgemeine Toxikologie.)	
I. Giftwirkungen und Gifte im allgemeinen	198
II. Die Verteilung der Gifte im Organismus	215
1. Örtliche Wirkungen	215
2. Die Aufnahme der Gifte in die Zirkulation (Resorption) . .	219
3. Schicksale der Gifte im Organismus. Entgiftung. Elimination	225
4. Wirkungen auf das Blut	242
5. Organwirkungen	249
6. Stoffwechselwirkungen	278
Literatur	282

Kapitel VI.

C. Fraenkel u. F. Marchand, Die belebten Krankheitsursachen.	
A. C. Fraenkel, Die Lehre von der Infektion mit Einschluß der Protozoen und der pflanzlichen Parasiten	290
Geschichtliches	290
I. Die Bakterien	293
Morphologie und Biologie	293
Eintrittspforten der Infektion	300
Bedingungen der Infektion	307
Giftwirkung der Bakterien	313
Reaktion von seiten des Organismus	319
Sog. erbliche Übertragung der Infektionserreger . . .	323
Mischinfektion	325
II. Trichomyceten, Blasto- und Hyphomyceten	326
III. Parasitische Protozoen	330
IV. Trypanosomen	335
Literatur	335
B. F. Marchand, Die tierischen Parasiten des Menschen . . .	340
Verzeichnis der Parasiten	340
I. Biologie	343
Eindringen in den Körper	343
Verbreitungswege	345
Festsetzung in den Organen. Ernährung. Lebensdauer	349
II. Bedeutung der tierischen Parasiten als Krankheitserreger	351
1. Mechanische Wirkungen	351
2. Toxische Wirkungen	353
Literatur	357

Zweite Abteilung:**Die inneren Krankheitsursachen.****Kapitel VII.**

Seite

P. v. Baumgarten, Die Lehre von den Krankheitsanlagen (angeborene und erworbene Dispositionen, Erblichkeit).

I. Einleitung	363
II. Erblichkeit	366
Allgemeines	366
Theorie Weismanns	366
Darwins Pangenesis	370
Vererbung erworbener Krankheiten	374
1. Theoretische Bedenken	374
2. Erfahrung	375
a) Verstümmelungen	377
b) Mißbildungen und Deformitäten	378
c) Hämophilie und Farbenblindheit	379
d) Myopie	385
e) Atavismus	380
f) Infektionskrankheiten, insbesondere Tuberkulose	380
g) Geisteskrankheiten, Gicht, Diabetes, Nervenkrankheiten, Trunksucht usw.	383
3. Brown-Séquards Experimente	385
Zusammenfassung über Krankheitsvererbung	387
III. Anlage und Disposition	387
1. Allgemeines	387
2. Spezielles	396
a) Rasse	396
b) Alter	399
α) Erstes Kindesalter. Rachitis und Skrofulose	399
β) Pubertätszeit. Psychische und somatische Veränderungen	401
γ) Vollendete Entwicklung	403
δ) Höheres Alter	405
IV. Konstitution	408
Literatur	409

Kapitel VIII.**G. Sobernheim, Die Lehre von der Immunität und von den natürlichen Schutzvorrichtungen des Organismus.**

I. Natürliche Schutzstoffe des Organismus	417
Antibakterielle Wirkungen des normalen Serums. Buchners Alexine	418
Literatur	427
Phagocytose	429
Literatur	433
II. Natürliche Widerstandsfähigkeit (Resistenz) des Individuums. Disposition	433
Resistenzverminderung	435
Gesteigerte Resistenz	436
Literatur	437
III. Natürliche Immunität	438
Literatur	443

	Seite
IV. Erworbene Immunität	443
Methoden der Immunisierung	450
A. Aktive Immunisierung	450
B. Passive Immunisierung	457
C. Kombinierte aktive und passive Immunisierung	450
Literatur	461
V. Formen der erworbenen Immunität	462
Literatur	464
VI. Spezifische Schutzstoffe	464
A. Antitoxine	464
Ehrlichs Seitenkettentheorie	472
Gewinnung und Anwendung antitoxischer Sera	483
Literatur	485
B. Antibakterielle Immunstoffe	487
1. Bakteriolyse	489
Literatur	505
2. Opsonine und Bakteriotropine	505
Literatur	516
3. Agglutinine	517
Literatur	530
VII. Immunität und Antikörperbildung gegenüber nichtbakteriellen Stoffen	532
1. Hämolyse	533
2. Andere Cytotoxine	535
3. Antitoxine	536
4. Antifermente	537
5. Präcipitine	537
6. Antiimmunkörper	541
Literatur	548
VIII. Serumtherapie	552
Literatur	557
IX. Grundlagen der experimentellen Diagnostik. Sero- diagnostik	558
1. Agglutination	559
2. Bakteriolyse	561
3. Opsonische Wirkung	562
4. Präcipitation	563
5. Komplementbindung	566
Literatur	570
Sachregister	575
Namenregister	590

Druckfehlerberichtigung.

- S. 344, Zeile 22 von oben lies Loos¹³⁾ statt ¹¹⁾.
S. 344, Zeile 24 von oben lies Schaudinn¹⁴⁾ statt ¹²⁾.
S. 344, Zeile 24 von oben lies Bruns u. Müller¹⁵⁾ statt ¹³⁾.
S. 344, Zeile 24 von oben lies Goldmann¹⁶⁾ statt ¹⁴⁾.
S. 350, Zeile 1 von unten lies Askanazy⁴⁹⁾ statt Schapiro.
S. 352, Zeile 14 von oben lies Kolb statt Koll.
S. 352, Zeile 16 von unten lies Opisthorchis statt Opisthorchus.
-

Einleitung.

Von Felix Marchand in Leipzig.

Die Pathologie ist die Lehre von den krankhaften oder pathologischen Lebensvorgängen; ihre Aufgabe ist die Erforschung der Gesetze, nach denen sich diese vollziehen.

Da die pathologischen Vorgänge ihrer Natur nach nichts anderes sind und sein können als Abweichungen von den normalen Lebensvorgängen, so dienen zu ihrer Erforschung dieselben Hilfsmittel wie zum Studium der normalen physiologischen Funktionen. Aber die Pathologie befindet sich dabei in einer ungünstigeren Lage als die Physiologie, da die normalen Vorgänge sich gewissermaßen überall und in gleicher Weise der Untersuchung darbieten, während die pathologischen Vorgänge nur unter besonderen Bedingungen und nicht jederzeit zugänglich sind.

Die allgemeine Pathologie beschäftigt sich mit der Erforschung der krankhaften Vorgänge im allgemeinen, d. h. ohne Rücksicht auf die einzelnen Krankheitsformen (Krankheiten), die der Gegenstand der speziellen Pathologie sind.

Da nun das wichtigste Endziel der allgemeinen Pathologie für den Arzt das Verständnis der krankhaften Vorgänge am Menschen ist, so würde deren Studium naturgemäß in erster Linie am Menschen stattfinden müssen. Doch ist die Erfüllung dieser Forderung nur in beschränktem Maße möglich.

Die Pathologie ist aber keineswegs nur eine Spezialdisziplin der Medizin, sie ist vielmehr ein Teil der Wissenschaft von den Lebensvorgängen überhaupt, ein Teil der allgemeinen Biologie. Der wissenschaftliche Wert der Pathologie ist also viel umfassender als ihre Nutzbarkeit für die praktische Medizin; bildet doch das Studium der pathologischen Vorgänge an niederen Organismen eine äußerst wichtige Ergänzung, ja eine der wichtigsten Quellen des Verständnisses der normalen Lebensvorgänge.

Daher ist auch die menschliche Pathologie auf die Erforschung der pathologischen Vorgänge am Tierkörper überall da angewiesen, wo das Studium der Vorgänge am Menschen im Stich läßt.

Da bei den höheren Organismen die Lebensvorgänge — normale wie pathologische — im wesentlichen nach denselben Gesetzen verlaufen, so vermag die Pathologie wie die Physiologie einen großen Teil jener Vorgänge auch am Körper der Tiere, besonders der Warmblüter zu studieren. Je weiter sich aber die Organisation von der des Menschen entfernt, desto weniger ist die direkte Anwendung des am Tierkörper beobachteten auf die menschlichen Verhältnisse zulässig, desto größere Vorsicht ist bei dieser Anwendung erforderlich.

Der Einfluß der Verschiedenheit der Organisation tritt mehr und mehr zurück, je weniger es sich um die Untersuchung der Vorgänge an ganzen Organen oder Organsystemen handelt, je mehr also die einzelnen Elementarbestandteile in Frage kommen.

Die allgemeinste Grundlage der Pathologie ist also das Studium der pathologischen Vorgänge an den einzelnen Zellen, sowohl den frei lebenden als den zu größeren Verbänden vereinigten und mehr oder weniger umgewandelten Elementen, die pathologische Cytologie. „Im Einfachen und im Kleinen offenbart sich am deutlichsten das Gesetz“ (Virchow).

Dennoch darf man nicht aus den Augen verlieren, daß die Spezifität der Organisation auch in den einfachsten Lebewesen und so auch in den Elementarbestandteilen der höheren Organismen zum Ausdruck kommt. Denn wenn auch das Mikroskop in den einzelnen Elementarteilen, z. B. den Zellen einer Drüse oder den roten Blutkörperchen keine oder nur sehr geringe Verschiedenheiten erkennen läßt, so können doch Unterschiede in der Zusammensetzung vorhanden sein, die zwar der chemischen Analyse unzugänglich sind, aber sich doch durch biologische Reaktionen verraten. Auch die unendliche Vielfältigkeit der Eigenschaften der Art und des Individuums, die in der Eizelle vereinigt sind, ist vorläufig der direkten Erforschung so gut wie verborgen und alle diese spezifischen und individuellen Eigentümlichkeiten gehen auf die sämtlichen Abkömmlinge der Eizelle über.

Nur ein verhältnismäßig kleiner Teil der pathologischen Vorgänge läßt sich am lebenden Menschen unmittelbar beobachten; es sind die der sinnlichen Wahrnehmung an den äußeren Teilen zugänglichen Erscheinungen. Je mehr sich die Hilfsmittel der Beobachtung verfeinern, um so mehr kann diese sich auch auf die im Innern ablaufenden Vorgänge ausdehnen; es sei hier nur an die direkte Beobachtung von Zirkulationsstörungen in der Retina, an die graphische Analyse der Herzkontraktionen und ähnliches erinnert.

Die Beobachtung des kranken lebenden Menschen ist also eines der wichtigsten Hilfsmittel der allgemeinen Pathologie und für viele Vorgänge (u. a. die psychischen) durch kein anderes zu ersetzen.

Der Entwicklungsgang der allgemeinen Pathologie lehrt, daß diese Wissenschaft aus der klinischen Medizin hervorgegangen ist. Solange aber die klinische Beobachtung sich darauf beschränkte, die augenfälligen äußeren Abweichungen von dem normalen Verhalten des Organismus bei kranken Menschen, also die Symptome der Krankheit, ohne annähernd ausreichende Kenntnis der ihnen zugrunde liegenden materiellen Veränderungen aneinander zu reihen, beschränkte sich die allgemeine Pathologie auf den in wissenschaftlicher Hinsicht sehr bescheidenen Standpunkt einer Abstraktion aus der speziellen Krankheitslehre, einer allgemeinen Symptomatologie oder Semiologie.

Je mehr sich die Erkenntnis Bahn brach, daß die einzelnen Symptome der Krankheit nur der äußerlich wahrnehmbare Ausdruck pathologischer Vorgänge in den Organen und nicht das Wesentliche in den Krankheiten oder gar diese selbst seien, trat das selbständige Studium der Vorgänge mehr in den Vordergrund.

Diese Wandlung wurde in erster Linie herbeigeführt durch die zunehmende Kenntnis der pathologisch-anatomischen Veränderungen der Organe und Gewebe.

Die pathologische Anatomie, die Wissenschaft von den krankhaften

Zuständen der Organe und ihrer Elemente, lehrt uns diese Zustände als etwas für den Moment fertig gegebenes kennen; aber sie lehrt uns zunächst nicht die Lebensvorgänge verstehen, die sich in den einzelnen Teilen abspielen, während sich die sichtbaren Veränderungen entwickeln. Im einzelnen Falle entspricht die uns vorliegende Organveränderung nur einem bestimmten Zeitpunkt des Vorganges.

Dennoch ist die pathologische Anatomie ein sehr wichtiges und unentbehrliches Hilfsmittel für das Verständnis der Vorgänge, ein Hilfsmittel, welches umso mehr an Bedeutung zunimmt, je feiner die Untersuchungsmethoden sind, je feiner also auch die histologischen Veränderungen sind, die durch die mikroskopische Untersuchung festgestellt werden können.

Aber niemals kann die Beobachtung des toten Organs oder seiner einzelnen Elemente einen Lebensvorgang vollständig enthüllen, umsoweniger, je feiner der Vorgang ist.

Wir sind aber bis zu einem gewissen Grade in der Lage, aus der Vergleichung einer großen Anzahl pathologisch-anatomischer Einzelbeobachtungen uns ein Bild der Vorgänge, die zu einer uns vorliegenden Organveränderung geführt haben, zu konstruieren. Wir können das im gröbsten durch Vergleichung der krankhaften Zustände eines Organs, z. B. bei der Lungenentzündung in einer größeren Anzahl von Fällen, über deren Verlauf während des Lebens wir durch die klinische Beobachtung unterrichtet sind. Aber um ein sicheres Urteil zu gewinnen, bedarf es einer großen Anzahl sorgfältiger Beobachtungen, zu denen die Erfahrungen eines einzelnen oft nicht ausreichen, besonders bei Prozessen, die sich der Beobachtung nur selten darbieten.

In ähnlicher Weise können wir uns ein Bild von den feineren an den Formelementen ablaufenden Vorgängen machen, indem wir eine größere Anzahl von nebeneinander vorkommenden Übergangsbildern miteinander vergleichen. Indes ist hierbei in fast noch höherem Grade die Gefahr vorhanden, daß wir die richtige Reihenfolge der einzelnen Stadien der Veränderung verkennen, oder Nichtzusammengehöriges wegen zufälliger Ähnlichkeit für zusammengehörig halten. Die Geschichte der entzündlichen Neubildung, die wechselvollen Anschauungen von der Entstehung der Geschwülste zeigen aufs deutlichste, wie außerordentlich schwer es ist, selbst verhältnismäßig einfach scheinende Vorgänge, die wir nicht vor unseren Augen sich abspielen sehen, aus einem noch so eingehenden Studium histologischer Bilder zu erschließen. Fast unmöglich ist dies, wenn es sich darum handelt, das Auftreten gewisser Substanzen, z. B. des Fettes im Zellkörper zu verfolgen.

Als höchst wertvolle Ergänzung kommt hier die direkte Beobachtung der lebenden Zelle in Betracht.

Die allgemeine Pathologie umfaßt daher nicht bloß die Lehre von den krankhaften Störungen der Funktionen, die pathologische Physiologie im eigentlichen Sinne, sondern auch die von den pathologischen Veränderungen der Gewebe, die allgemeine pathologische Anatomie oder Histologie.

Mit der fortschreitenden Kenntnis der pathologisch-anatomischen Veränderungen ist eine weitere überaus wichtige Errungenschaft verknüpft: die Lokalisation der Krankheit. Während die ältere Medizin von der Vorstellung beherrscht war, daß die krankhaften Veränderungen mehr oder weniger diffus in den Säften des Körpers verbreitet seien, um dann in diesem oder jenem Organ eine Ausscheidung von Produkten der krankhaften Mischung

hervorzurufen, lehrt die pathologische Anatomie, den Sitz der Erkrankung in den einzelnen Geweben und Organen aufzusuchen. Je weiter diese Erkenntnis fortschreitet, je feiner die Veränderungen der einzelnen Elemente sind, die uns entschleiert werden, desto mehr nähern wir uns dem Verständnis der zugrunde liegenden Vorgänge. Das große Gebiet der „allgemeinen Krankheiten“ ist im Laufe der Zeit mehr und mehr eingeengt und auch diejenigen Prozesse, die am meisten den Charakter der allgemeinen Krankheiten tragen, die Erkrankungen des Blutes, werden mit immer größerer Sicherheit auf eine primäre Schädigung gewisser Organe, ja selbst bestimmter Zellformen zurückgeführt. Giftig wirkende Substanzen, denen man lange Zeit eine unbestimmte allgemeine Wirkung zuschrieb, lassen Beziehungen zu ganz bestimmten Zellgruppen erkennen. Erst die genaue Kenntnis der Lokalisation, der Angriffspunkte der Krankheitsursache ermöglicht eine planmäßige, besonders experimentelle Untersuchung des Vorgangs und ist außerdem die Vorbedingung eines rationalen therapeutischen Handelns.

Den wichtigsten Einblick in das innere Wesen vieler pathologischer Vorgänge, in erster Linie der Ernährungsstörungen, verdanken wir unbestreitbar der Kenntnis der chemischen Prozesse, die im kranken Organismus ablaufen. Der Vergleich der Stoffwechselprodukte im normalen und im kranken Körper ist sowohl für das Verständnis der anatomisch-histologischen Veränderungen der Organe als ganz besonders für das der zugrunde liegenden funktionellen Störungen von größter Bedeutung. Die Chemie des pathologischen Stoffwechsels läßt uns in die Arbeitsstätte der lebenden Gewebe hineinschauen. Nicht allzu häufig können wir allerdings den eigentlichen Sitz der chemischen Vorgänge genau angeben, die sich aus der Veränderung des Gesamtstoffwechsels erschließen lassen; am schwierigsten wird das, wenn es sich nicht bloß um das Verhalten ganzer Organe, sondern ihrer einzelnen Bestandteile handelt. Hier sind, abgesehen von der chemischen Untersuchung der kranken Organe selbst, besonders zwei Wege von Wichtigkeit: 1. die Ausschaltung gewisser Teile von Organen oder ganzer Organe (beim Menschen in Fällen von Zerstörung durch pathologische Prozesse oder mangelhafte Anlage, bei Tieren durch das Experiment); 2. die Kombination der anatomisch-histologischen Untersuchung der Gewebe mit den Ergebnissen der chemischen Untersuchung; auch hier ist stete Vergleichung der Untersuchung kranker Organe des Menschen mit den bei Tieren im Experiment hervorgerufenen Veränderungen von Wichtigkeit. Nicht zu unterschätzen ist dabei die mikrochemische Methode, der Nachweis der Abwesenheit oder des Vorhandenseins gewisser Stoffe (Glykogen, Fett, doppelbrechende Substanzen, Kalk) in den einzelnen Formelementen selbst.

Neben den chemischen Methoden sind selbstverständlich die physikalischen von großer Bedeutung für das Studium der Veränderungen im physikalischen Verhalten der Organe und Gewebe, sowie für das Verständnis der Abhängigkeit pathologischer Vorgänge von den physikalischen Agentien, Wärme, Licht, Elektrizität.

Auch die Methoden der „physikalischen Chemie“ haben für die Pathologie immer größere Bedeutung erhalten, die sich in Zukunft noch erheblich steigern wird. Es sei hier nur an die Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung erinnert.

Neben ihnen kann man von einer speziell „biologischen Methodik“ sprechen, bei deren Anwendung es sich weniger um genau meß- und

wägbare Resultate, als um biologische Reaktionen im eigentlichen Sinne handelt, die aber gerade deshalb von größter Wichtigkeit und ungeahnter Schärfe sind.

Es ist kein Zweifel, daß die exakte chemisch-physikalische Erforschung der Lebensvorgänge — der pathologischen ebenso wie der normalen — die unerläßliche Bedingung für ihr Verständnis ist. Aber auf der anderen Seite ist nicht aus den Augen zu lassen, daß wir nicht in der Lage sind, die Lebenstätigkeit selbst der einfachsten Organismen ganz in ihre physikalischen und chemischen Komponenten auflösen zu können. Denn alle diese chemisch-physikalischen Vorgänge finden an einem lebenden organisierten Substrat statt und daher reicht auch die genaue Kenntnis jener Vorgänge am Organismus, wie an den einzelnen Formelementen nicht aus, um die elementare Tätigkeit der lebenden Substanz selbst zu verstehen. Denn dieses Verständnis würde auch die genaueste Kenntnis der Struktur der lebenden Substanz voraussetzen. Von einer solchen sind wir aber noch weit entfernt. Die zahlreichen voneinander abweichenden Ansichten über die „Struktur des Protoplasma“ zeigen dies aufs deutlichste, und hier handelt es sich um verhältnismäßig gröbere Bildungen, deren Erkenntnis mit Hilfe des Mikroskopes noch annähernd möglich ist. Bei allen jenen Fäden, Körnern, Netzen und Waben feinsten Art, die an der Grenze des Sichtbaren stehen, bleibt doch die molekulare Struktur der Substanz, die diese Anordnung zeigt, in ihrem Wesen unergründet.

Alle Versuche, diesen Faktor der lebenden Substanz bei der Erklärung der Lebensvorgänge auszuschalten, haben sich bisher als verfehlt erwiesen, und die größere Exaktheit, die eine übertrieben mechanistische Richtung für sich in Anspruch nimmt, ist tatsächlich nur scheinbar.

Bei dem berechtigten Versuche, Lebensvorgänge so weit als möglich mechanisch zu erklären, sollte man sich nicht verleiten lassen, organische Strukturen mit Formen, die in Gemischen von heterogenen Flüssigkeiten entstehen, wegen ihrer oft überraschenden Ähnlichkeit zu identifizieren, wenn auch keineswegs in Abrede gestellt werden soll, daß das Studium jener rein physikalischen Phänomene für das Verständnis der physikalischen Vorgänge an den Zellen außerordentlich wertvoll ist. Andererseits ist man nicht berechtigt, nachweisbare Protoplasmastrukturen schlechtweg als Kunstprodukte durch Fällungen der im Leben in Lösung befindlichen Eiweißkörper zu erklären (Loeb!) S. 60), denn sie sind oft schon in der lebenden Zelle sichtbar. Die Behauptung, „die lebenden Organismen sind Maschinen, deren Material im wesentlichen flüssig ist“, ist im Vordersatz prinzipiell abzulehnen und im Nachsatz, trotz der Einschränkung, daß auch feste Teilchen aus diesem Material entstehen (l. c. S. 59), wenigstens für die Elemente des ausgebildeten tierischen Organismus zum großen Teil unrichtig.

Die einfache Erklärung organischer Strukturen als Übergang gelöster kolloidaler Eiweißkörper in den festen Zustand müßten wir auch dann noch als verfehlt bezeichnen, wenn wir die dabei notwendig stattfindenden chemischen Vorgänge ganz überblicken könnten. Denn auch diese Kenntnis könnte uns nicht über den Vorgang aufklären, wie eine automatisch sich kontrahierende Muskelfibrille von kompliziertem Bau aus dem Protoplasma der embryonalen Herzmuskelzellen entsteht, wie in einer Gruppe anderer embryonaler Elemente sich die Neurofibrillen bilden, wie alle diese und andere Vorgänge der allmählich fortschreitenden Differenzierung gesetzmäßig durch

ererbte Eigentümlichkeit eines jeden Organismus, einer jeden Region der Anlage bestimmt sind, um ganz zu schweigen von dem Rätsel der Vererbung selbst.

Im Anschluß an diese Betrachtungen können wir die Frage nicht unerörtert lassen, welche Teile des Organismus im einzelnen Sitz der Lebensvorgänge sind.

Denn wenn wir auch nicht im Zweifel sein können über das Leben des Organismus als Ganzes, so entstehen doch sofort Schwierigkeiten, wenn wir die Beteiligung seiner einzelnen Bestandteile an dem Lebensprozeß untersuchen. Tatsächlich gehen die Meinungen über diese Frage erheblich auseinander.

Die wesentlichen Eigenschaften, durch die sich die lebenden Teile von den unbelebten unterscheiden, sind:

1. die Fähigkeit der Ernährung und des Wachstums, d. h. die Fähigkeit, unbelebte Substanz aufzunehmen und in belebte Substanz umzuwandeln (Assimilation), chemische Energie umzusetzen, die Produkte des Stoffwechsels auszuschcheiden;
2. die Reizbarkeit, d. h. die Fähigkeit, auf äußere Einwirkungen durch eine Tätigkeit zu antworten;
3. die Fähigkeit der gleichartigen Vermehrung;
4. die Erhaltung der organisierten (d. h. durch einen Lebensprozeß entstandenen) Struktur (Form) trotz des beständigen Wechsels der Substanz.

Es ist aber einleuchtend, daß nicht alle diese Eigenschaften zugleich allen lebenden Teilen zukommen, sondern daß den einzelnen Teilen eines zusammengesetzten Organismus verschiedene Grade der Lebenstätigkeit eigen sind. Zweifellos ist die eigentliche Trägerin des Lebens die Zelle (der „Protoplast“) im weiteren Sinne, d. h. das mit Kernen ausgestattete Protoplasma, welches keineswegs auf bestimmte abgegrenzte Zellen beschränkt ist und auch nicht dem herkömmlichen Schema der Zellen der höheren Protozoen und der Metazoen zu entsprechen braucht. Sicher ist dies bei den kleinsten Einheiten lebender Substanz nicht der Fall.

Die Schwierigkeit beginnt bei den durch weitere Differenzierung entstandenen Zellerivaten. Schon die einzelne Zelle, sowohl bei einzelligen als bei vielzelligen Organismen, hat einen sehr zusammengesetzten Bau, der sich — abgesehen von den wesentlichen Zellbestandteilen (Kern und Zentralkörperchen) — zur Bildung besonderer Organe, Sekreträume, Ausführungsgänge, Kutikularbildungen usw. steigert. Dazu kommt die Anhäufung amorpher, zweifellos nicht lebender Substanzen, Nährstoffe (Fett, Glykogen) und Produkte der Zelltätigkeit (Schleim, Pigment), Stoffe, die teilweise als solche aufgenommen, teils aus anderen abgespalten, teils durch Synthese im Zellkörper gebildet und angehäuft, verbraucht oder ausgeschieden werden.

In noch viel größerem Umfang beteiligen sich am Aufbau des Organismus die organisierten Produkte des Protoplasma, die Bindegewebsfibrillen und elastischen Fasern, die Intercellulärsubstanzen des Knorpels, des Knochens, der Neuroglia, ferner die kontraktile Substanz der Muskeln, die Nervenfasern.

Virchow sprach sämtlichen Intercellulärsubstanzen das Leben ab, ausgehend von der damals geltenden Ansicht, daß diese Substanzen feste Ausscheidungen in einer ursprünglich flüssigen Zellabsonderung seien. Wir wissen jetzt, daß diese Anschauung nicht richtig war, daß vielmehr auch diese geformten Intercellulärsubstanzen größtenteils durch Differenzierung aus

protoplasmatischen Teilen hervorgegangen, möglicherweise sogar dauernd von einem Reste unveränderter protoplasmatischer Substanz umgeben sind. Der kontraktile Substanz der Muskelfasern kann man selbstverständlich eine erhebliche Lebenstätigkeit nicht absprechen, obwohl es schwer zu sagen ist, wieviel davon auf Rechnung der interfibrillären Substanz (Sarkoplasma), wieviel auf die der Fibrillen selbst zu setzen ist. Da die Fibrillen eine sehr lebhaft Tätigkeit entfalten (Energie umsetzen), so muß in ihnen auch ein intensiver Stoffumsatz stattfinden; vermittelt wird aber die Ernährung und der Stoffumsatz durch die interfibrilläre Substanz, die auch der Sitz der zum beständigen Verbrauch bestimmten aufgespeicherten Nährstoffe (Glykogen, Fett) ist. Dagegen fehlt der kontraktile Substanz vollständig die Fähigkeit der gleichartigen Vermehrung. Es kann wohl eine Vermehrung durch Abspalten neuer Fibrillenbündel, z. B. am Herzmuskel stattfinden, sowie eine Verlängerung vorhandener Fasern durch Apposition oder Interpolation neuer Teilchen, aber nicht eine selbständige Neubildung von Muskelfasern, die nur dem kernhaltigen Sarkoplasma eigen ist.

Bei den Nervenfasern liegen die Verhältnisse noch komplizierter; auch hier haben wir Produkte einer Differenzierung, die aus den Ganglienzellen hervorgehenden Nervenfibrillen mit interfibrillärer protoplasmatischer Substanz; dazu kommt die Markscheide und das kernhaltige Protoplasma der Schwannschen Scheide.

Nach der Auffassung von Weigert²⁾, der die Anschauung teilte, daß die Intercellularsubstanzen unbelebt seien, ist nur der Achsenzylinder lebend, die Markscheide dagegen wahrscheinlich leblos.

Die Erscheinungen, die nach der Durchtrennung der Nerven in sehr kurzer Zeit auftreten, zeigen aber sehr deutlich, daß auf das Aufhören der Reizleitung nicht bloß der Achsenzylinder, sondern auch die Markscheide mit erheblichen Strukturveränderungen bis zum vollständigen Zerfall antwortet. Wenn man nun auch dem Myelin als amorpher flüssiger Substanz eigenes Leben nicht zusprechen mag, so weist doch der komplizierte Bau der Markscheide immer deutlicher auf eine Beteiligung organisierter Bestandteile an ihrem Aufbau. Auch die Stoffwechselvorgänge an den Achsenzylinderfibrillen scheinen durch Vermittelung protoplasmatischer Substanz stattzufinden. Dasselbe dürfte für die Neurogliafasern gelten.

Es hat jedenfalls große Schwierigkeiten, so ausgedehnten integrierenden Bestandteilen des Organismus, wie die Intercellularsubstanzen, jeden Anteil an dem Lebensprozeß abzusprechen, wenn auch ihre Stoffwechselvorgänge sehr gering sind. Es ist aber in dieser Hinsicht kein prinzipieller, sondern nur ein gradueller Unterschied zwischen den Fibrillen des Bindegewebes und denen der Muskelfasern anzunehmen, wenn auch die Kontraktilität immer eine besondere Struktur voraussetzt. Jedenfalls können wir mit vollem Recht von „lebendem Knorpel, lebendem Knochen, lebendem Bindegewebe“ sprechen, wobei wir nicht bloß die zelligen Elemente, sondern die Gesamtheit von Zellen und Intercellularsubstanz im Sinne haben. In diesem Sinne kann man auch von „lebendem Blut“ reden, obwohl wir einer Flüssigkeit im allgemeinen Lebenserscheinungen nicht zusprechen können.

Andererseits wissen wir, daß wirklich leblose, abgestorbene und absterbende Teile noch längere Zeit in dauernder Verbindung mit dem lebenden Gewebe bleiben, wie die Hornschicht der Epidermis. Dies Beispiel zeigt deutlich, daß der Übergang zwischen lebenden und leblosen Elementen auch im

normalen Organismus ein ganz allmählicher sein kann, daß also graduelle Abstufungen der Lebenseigenschaften in den einzelnen Teilen stattfinden.

Bei jeder Differenzierung des jungen ursprünglichen Protoplasma findet notwendig eine Änderung der Lebenseigenschaften, nicht immer eine einfache Verminderung derselben statt. Wenn bei der Umwandlung in Muskelfibrillen die Fähigkeit der Vermehrung verloren geht, so kann dennoch ein sehr lebhafter Stoff- und Energieumsatz stattfinden.

Bei der Bildung der bindegewebigen Intercellularsubstanz, der Grundsubstanz des Knorpels und Knochens findet zweifellos eine sehr viel stärkere Abnahme der Lebenseigenschaften statt; der Stoffumsatz wird auf ein Minimum reduziert, ohne daß man deswegen anzunehmen berechtigt ist, daß er ganz verschwindet. Sehen wir doch, daß in Fällen wirklichen Absterbens sich darin Substanzen ablagern, die im intakten Zustand nicht auftreten. Daß dieser schwache Stoffwechsel von der Lebenstätigkeit der eingelagerten Zellen beeinflusst wird, kann wohl nicht bezweifelt werden und wurde auch durch Virchow angenommen. Mit dem Fortfall dieses Einflusses hören die Lebenseigenschaften der Intercellularsubstanzen, ebenso wie die der Muskelfibrillen auf.

Die Vermehrung der lebenden Substanz findet (abgesehen von dem Wachstum durch Assimilation lebloser Substanz) ausschließlich durch Teilung des Kernes und des (undifferenzierten) Protoplasma der Zelle statt. Eine neue Entstehung lebender Substanz aus unbelebter ist mit allen Gründen der wissenschaftlichen Beweisführung widerlegt worden. Dennoch tauchen immer von neuem gegenteilige Hypothesen auf. Selbst von einem so scharfsinnigen und exakten Forscher wie W. Roux wird die Möglichkeit der progressiven Entwicklung von lebender Substanz aus nicht belebtem anorganischem Material ernstlich erwogen.³⁾ Wir können ihm darin nicht folgen; am ehesten wäre eine solche denkbar aus abgestorbener organisierter Substanz, da hier doch komplizierte organische Verbindungen zur Verfügung stehen, die als Produkte des Lebensprozesses entstanden sind. Auch diese Annahme, die in verschiedenen Modifikationen hin und wieder aufgetaucht ist, besonders mit Rücksicht auf das Auftreten von Bakterien im lebenden Körper, hat sich stets bei näherer Prüfung als nichtig erwiesen. Wieviel weniger kann man sich die ganz unvermittelte Bildung hochkomplizierter organischer Verbindungen, und sogar die unvermittelte Entstehung organisierter Substanz aus elementaren Verbindungen vorstellen?

Die Entstehung des Lebens aus lebloser Substanz (Abiogenese, Generatio spontanea, Urzeugung) ist einer von den Glaubensartikeln, die trotz aller Gegenbeweise immer von neuem in veränderter Form auftauchen, und mit einem wissenschaftlichen Mäntelchen bekleidet, als neue Lehren Verbreitung finden. Für die Pathologie würden diese Lehren ein Zurücksinken in einen längst überwundenen Mystizismus bedeuten; sie können daher nicht nachdrücklich genug zurückgewiesen werden.

Unlogisch wäre es, eine Entstehung neuer fortpflanzungsfähiger Protoplasten, die Erzeugung neuer teilungsfähiger Kerne aus bereits fertig umgewandeltem, differenziertem Material, aus Bindegewebs- und elastischen Fasern, Zwischensubstanz des Knorpels anzunehmen. Das würde soviel heißen, als Vorgänge, die sich gesetzmäßig vollzogen haben, wieder rückgängig zu machen, Teile, die ihre vorherige Zusammensetzung und Struktur im Laufe der Gewebsentwicklung verloren haben, wieder auf das Ausgangsstadium zurückkehren zu lassen.

Man muß dabei berücksichtigen, daß bei der histologischen Differenzierung nicht bloß morphologische, sondern auch chemische Änderungen vor sich gehen. Nur das unverbrauchte kernhaltige Protoplasma besitzt die Fähigkeit, sich unter bestimmten Bedingungen weiter zu vermehren und dann wieder die gleichen Differenzierungen einzugehen.

Gewisse Zellen, wie die Ganglienzellen der höheren Tiere, scheinen auch die Fähigkeit der Reproduktion verloren zu haben, augenscheinlich weil ihre innere funktionelle Differenzierung zu weit fortgeschritten ist. Andere Elemente, die roten Blutkörperchen der Säuger, haben ihre Zellnatur und dadurch auch ihre Vermehrungsfähigkeit vollständig eingebüßt.

Während die alten „Systeme“ der Pathologie den Hauptwert teils auf die veränderte Zusammensetzung der Flüssigkeiten, teils auf Veränderungen der festen Bestandteile des Körpers legten und je nach den verschiedenen Schulen das Wesentliche der krankhaften Zustände bald mehr in Abweichungen in der chemischen Zusammensetzung, bald mehr in solchen des physikalischen Verhaltens erblickten, andere wieder aus einer abnormen Steigerung gewisser Eigenschaften, z. B. der Reizbarkeit die krankhaften Störungen zu erklären suchten, können diese Versuche heute glücklicherweise als überwunden gelten.

Der letzte Versuch, die Pathologie unter einem großen Gesichtspunkt zusammenzufassen und ihrer weiteren Entwicklung eine bestimmte Richtung zu geben, war die Cellular-Pathologie Rudolf Virchows — eine unmittelbare Konsequenz der vollständigen Umwandlung der Anschauungen über die organischen Vorgänge durch die Zellenlehre Th. Schwanns. Ziemlich gleichzeitig waren die Versuche, unter dem Einfluß einer streng naturwissenschaftlichen physikalisch-chemischen Betrachtungsweise der Lebensvorgänge gegenüber den unklaren naturphilosophischen Anschauungen, auch die Pathologie von diesem Gesichtspunkt aus zu reformieren. Wir wissen, daß beide Methoden, die anatomische und die physiologische (physikalisch-chemische) ihre gleiche Berechtigung haben und nicht, wie es anfangs zum Teil geschah, als Gegensätze zu betrachten sind. Das gemeinsame Ziel, das Studium der pathologischen Lebensvorgänge kann nicht auf einseitige Weise erreicht werden; die Methode kann weder rein anatomisch, noch rein physikalisch, noch rein chemisch sein, sondern alle diese Wege müssen zusammengehen, um das Verständnis der Prozesse zu ermöglichen.

Es muß hervorgehoben werden, daß der Begründer der Cellular-Pathologie selbst mit immer größerem Nachdruck darauf hingewiesen hat, daß die Pathologie eine biologische Wissenschaft ist; frühzeitig hat ihn der Gedanke geleitet, daß nicht die rein anatomische Betrachtung zum Verständnis ausreicht, sondern daß das Erstrebenswerte eine pathologische Physiologie im weiteren Sinne ist. Von diesem Gesichtspunkte ist auch das vorliegende Werk ausgegangen.

Fragen wir, ob unsere heutige Pathologie noch eine Cellular-Pathologie im ursprünglichen Sinne ist, so müssen wir diese Frage verneinen. Wohl bleibt das große Grundprinzip, daß alle Lebensvorgänge, normale wie pathologische an die lebende organisierte Substanz, das kernhaltige Protoplasma und seine Derivate gebunden sind, als unvergänglicher Besitz der Wissenschaft erhalten, wohl bleibt das Studium der pathologischen Vorgänge an den Zellen eine der wichtigsten Grundlagen der Pathologie (die Pathologie der

Zellen, pathologische Cytologie). Aber das zweite Grundprinzip der Cellular-Pathologie, die Autonomie der Zellen in den krankhaften Prozessen ist im Laufe der Zeit mehr und mehr eingeschränkt worden. Wohl rechnete auch die Cellular-Pathologie mit einer gewissen Abhängigkeit der Teile voneinander, mit einer durch Vermittelung der Nerven, der Blutgefäße und den unmittelbaren Zusammenhang bedingten Einheit des Organismus, doch suchte Virchow⁴⁾ vergeblich nach einem einzigen Mittelpunkt, von dem aus die Tätigkeit der einzelnen Elemente geleitet werde. Allerdings kennen wir auch jetzt kein einheitliches Zentrum in der Vielheit der Ganglienzellen des Nervensystems und wir werden nie ein solches finden, denn das Einheitliche im Zentralnervensystem besteht nur in der unendlich vielfältigen Verbindung der zahllosen Einzelzentren.

Aber die Forschungen der letzten fünf Dezennien haben gewaltige Änderungen in den Anschauungen von den Lebensvorgängen der Zellen herbeigeführt. Wir wissen, daß die Funktion der zu Gewebsverbänden vereinigten Elemente zum großen Teil unter beständigem regulatorischem Einfluß seitens der Nervenzentren durch Vermittelung der in früher ungeahnter Reichhaltigkeit und Feinheit ausgebildeten Nervenendigungen steht, wir wissen, daß die Veränderung der Blutzufuhr (die die Cellular-Pathologie zum Teil auf eine vermehrte Attraktion durch das gesteigerte Nahrungsbedürfnis der „gereizten“ Zelle zurückführte) durch ein System von Nervenendigungen beherrscht wird.

Aber auch die Autonomie derjenigen Elemente, die einem direkten Nerven-einfluß entzogen sind (alle frei in den Flüssigkeiten und Geweben lebenden und viele durch pathologische Vorgänge aus ihrem ursprünglichen Verbande herausgelöste Elemente), ist keine vollständige, da diese Elemente in ihrer Lebenstätigkeit durch physikalisch-chemische Veränderungen ihrer Umgebung derart beeinflußt werden, daß ihre Tätigkeit sich den jeweiligen Bedürfnissen des Organismus unterordnet (Auswanderung der Leukocyten, Chemotaxis).

Als eigentlich autonome Elemente können nur die Zellen der malignen Neubildungen bezeichnet werden, denn diese haben die Fähigkeit erlangt, den normalen Elementen gegenüber eine so selbständige und zerstörende Tätigkeit zu entfalten, daß man sie von jeher mit parasitischen Organismen verglichen hat (Virchow⁴⁾ S. 408). Dieser Umstand verleiht den malignen Neubildungen eine so eigenartige Stellung, daß die verbreitete Ansicht von einer ihnen zugrunde liegenden fremdartigen, parasitären Ursache verständlich ist, wenn wir dieser Ansicht auch aus andern Gründen nicht beitreten können.

Je mehr die Erkenntnis der feineren biologisch-pathologischen Vorgänge sich vertieft, desto deutlicher tritt die Einheitlichkeit des Organismus auch in seinen pathologischen Erscheinungen hervor. In der Krankheit ist nicht das hauptsächlich geschädigte Organ allein beteiligt, sondern der ganze Organismus ist mehr oder weniger in Mitleidenschaft gezogen, wenn auch nicht in dem Sinne der alten humoralpathologischen Auffassung von der primären Säfteverderbnis, der krankhaften Blutkrasis.

Aber die durch die cellulare Lehre etwas über Gebühr in den Hintergrund gedrängten flüssigen Bestandteile des Körpers gewinnen immer mehr an Bedeutung, seitdem die hauptsächlich durch Ehrlich angebahnte biologische Erforschung der infektiösen und toxischen Prozesse so unendlich mannigfaltige Veränderungen in der Zusammensetzung des Serum und anderer Gewebsflüssigkeiten kennen gelehrt hat. Wenn auch diese selbst wieder auf Vorgänge in den zelligen Elementen zurückgeführt werden müssen, so haben sie doch eben

infolge ihrer Verbreitung in den Körperflüssigkeiten die Bedeutung allgemeiner (konstitutioneller) Eigenschaften des Organismus.

Auch in anderer Beziehung haben die Erfahrungen der letzten Jahre in immer größerem Umfang die lange Zeit unterschätzte Bedeutung chemischer Produkte gewisser Organe für die Ernährungs- und Wachstumsvorgänge anderer Teile des Körpers unter normalen wie unter pathologischen Bedingungen erkennen lassen; Beziehungen, zu deren Erklärung man sich mit der Annahme einer mystischen „Sympathie“ begnügen mußte, sind dadurch dem Verständnis näher gerückt worden.

Es handelt sich dabei in erster Linie um die Funktion der Drüsen ohne Ausführungsgang oder mit „innerer Sekretion“. Die pathologischen Vorgänge verhalten sich hier ganz analog den normalen; sie können eine Steigerung der letzteren darstellen, die auf eine vermehrte Absonderung und Zufuhr gewisser Substanzen zu beziehen ist, oder eine Verminderung bis zum vollständigen Fehlen (Ausfallserscheinungen) durch mangelhafte Bildung oder Absonderung notwendiger Stoffe. Andererseits kann eine Zerstörung gewisser durch den Lebensprozeß in einzelnen Organen gebildeter Stoffe durch die Tätigkeit anderer Organe — also eine Entgiftung des Organismus — in Frage kommen, bei deren mangelhafter Wirksamkeit allgemeine Giftwirkungen entstehen können (s. darüber Krehl⁵).

Ein sehr augenfälliges Beispiel der normalen „chemischen Korrelationen“ ist die Abhängigkeit der sekundären und tertiären Geschlechtscharaktere von den Geschlechtsdrüsen, die Abhängigkeit der Milchsekretion von der Gravidität, allem Anschein nach von den Produkten der fötalen Gewebe im Uterus. Starling gelang es, durch lange wiederholte Injektion fötaler Produkte (embryonaler Gewebe) die Milchdrüsen nicht trächtiger Tiere zu vermehrtem Wachstum und zu vermehrter Sekretion anzuregen. Hierher gehört ferner die Bedeutung des Corpus luteum für die Graviditätsveränderungen der Uterusschleimhaut.

In dieselbe Kategorie scheint auch die in neuerer Zeit mehrfach beobachtete sehr auffallende vorzeitige Pubertätsentwicklung bei Geschwulstbildungen der Glandula pinealis zu rechnen zu sein (s. Askanazy⁷).

Die rätselhaften Beziehungen der schweren Störungen der Skelettbildung beim Kretinismus zur Schilddrüse, bei kongenitalem oder frühzeitig erworbenem Defekt dieses Organs, das nicht minder wunderbar erscheinende Zusammentreffen der gesteigerten Wachstumsvorgänge der Knochen und Weichteile bei der Akromegalie mit Wucherungen der Hypophyse, die tödlichen Ausfallserscheinungen beim Zugrundegehen der Nebennierenrinde bei Morbus Addisonii, alle diese und zweifellos sehr viele andere Krankheitszustände lassen nur die Erklärung zu, daß gewisse von jenen Organen gebildete Substanzen, entweder direkt oder — wahrscheinlicher — durch Vermittelung des Nervensystems, aber jedenfalls durch ihre chemische Wirkung, fernliegende Teile des Organismus beeinflussen.

Diese Erfahrungen sind gleichzeitig schlagende Beispiele von der großen Wichtigkeit der Kenntnis der kausalen Beziehungen für das Verständnis der pathologischen Vorgänge.

Die rein morphologische Forschungsmethode der pathologischen Anatomie, die vom Ende des 18. Jahrhunderts an eine unendliche Fülle wertvoller Beobachtungen zutage förderte, und in der Ausbildung der pathologischen Histologie in der 2. Hälfte des vorigen Jahrhunderts fast ihren Höhepunkt

erreicht zu haben schien, findet ihre natürliche Grenze, wenn diese auch durch die immer mehr verfeinerten Untersuchungsmethoden immer weiter hinausgerückt erscheint. Neben der physikalisch-chemischen Forschungsmethode (mit Einschluß der pathologischen Physiologie im engeren Sinne) ist die experimentelle Erforschung der Krankheitsursachen die Signatur der heutigen Pathologie geworden, nachdem sie den mächtigsten Anstoß durch die Entdeckung der belebten Ursachen der Infektionskrankheiten erhalten hatte. Dennoch darf nicht außer acht gelassen werden, daß die Kenntnis der Ursachen allein sich nicht mit dem Verständnis des krankhaften Vorganges, des „Wesens der Krankheit“ deckt, denn dieses bleibt stets etwas dem Organismus Eigentümliches.

Zu einer Krankheitsursache wird jede Einwirkung auf den lebenden Organismus oder seine einzelnen Teile, die an und für sich, oder in Verbindung mit anderen, pathologische Vorgänge zur Folge hat. Die Ursachen können eine oder wenige Zellen betreffen, andere können auf den ganzen Organismus einwirken.

Als „Krankheit“ pflegt man eine Vielheit pathologischer Vorgänge zu bezeichnen, die an demselben Individuum gleichzeitig ablaufen und dem entsprechend auch verschiedene Einzelursachen haben können.

Gleiche oder ähnliche Vorgänge können durch sehr verschiedene Ursachen hervorgerufen werden. So kann z. B. das abnorme Auftreten von Fett in den Zellen durch Einwirkung von bestimmten Giften, aber auch durch ganz andere Ursachen (Anämie) bedingt sein. Die vermehrte Ausscheidung wässriger Flüssigkeiten aus den Gefäßen kann durch rein mechanische Störungen der Zirkulation, aber auch durch veränderte Zusammensetzung des Blutes entstehen.

Andererseits kann eine und dieselbe Krankheitsursache eine große Anzahl verschiedener pathologischer Vorgänge im Körper zur Folge haben, von denen nur ein gewisser Teil der direkten Einwirkung der Ursache zuzuschreiben ist, während andere abhängig von sekundären Einwirkungen, also nur indirekte Folgen der ersten Ursache sind.

Das Einheitliche in dieser oft sehr großen Vielheit der Erscheinungen ist die zugrunde liegende Haupt- oder wesentliche Ursache (Causa essentialis). Fast niemals wirkt aber eine solche allein, sondern unterstützt durch Nebenursachen, die eine verschiedene Bedeutung haben können (Konkurrenz der Krankheitsursachen). Die Feststellung der Hauptursache ist das Entscheidende für die Beurteilung der Natur der Krankheit. Fehlt die Kenntnis der Ursache, so ist man bei der Beurteilung auf die krankhaften Vorgänge und Zustände allein angewiesen, die eine verschiedene Ätiologie haben können.

Alle Krankheitsursachen zerfallen ihrer Natur nach in äußere und innere Ursachen; äußere, die als etwas dem Organismus Fremdes, Äußerliches auf ihn einwirken; innere, die in der Organisation selbst begründet sind.

Diese Definition hat gewisse Mängel, läßt sich aber vorläufig durch keine andere zweckmäßigere ersetzen. Obwohl die Unterscheidung zwischen den beiden Haupt-Kategorien einfach und vielleicht selbstverständlich erscheint, so stellt sich doch in gewissen Fällen eine nicht geringe Schwierigkeit der Abgrenzung heraus.

Zu den offenbaren äußeren Ursachen gehören in erster Linie alle der Umgebung angehörigen physikalisch-chemischen Schädlichkeiten, die Störungen der normalen Lebensvorgänge zur Folge haben, sei es daß sie durch mechanische Einwirkung eine Läsion, z. B. eine Kontinuitätstrennung der Gewebe, herbeiführen (mechanische [traumatische] Krankheitsursachen), sei es daß sie das Leben der Gewebe durch Veränderungen der äußeren (physikalischen) Lebensbedingungen, Hitze, Kälte, Licht usw. schädigen, oder daß sie auf chemischem Wege die normalen Vorgänge beeinträchtigen (Gifte). Dazu gehört ferner die große Gruppe der belebten Krankheits-erreger, die Ursache der parasitären und infektiösen Erkrankungen. Es ist aber einleuchtend, daß es keine scharfe Grenze gibt, von welcher ab eine äußere Einwirkung zur Krankheitsursache wird, ebenso wie die pathologischen Lebensvorgänge ohne scharfe Grenze in die normalen übergehen.

Die inneren, dem Organismus eigentümlichen Krankheitsursachen sind im wesentlichen gleichbedeutend mit den auch als Krankheitsanlagen oder Dispositionen bezeichneten Eigenschaften, die die *Causa essentialis* darstellen. Sie lassen sich zum größten Teil auf die erste Anlage des Organismus zurückführen, sind also angeboren und in den meisten Fällen ererbt. Es sind somit inhärente Eigenschaften des individuellen Organismus, die von einer der beiden Komponenten, dem männlichen oder dem weiblichen Keime, oder auch von beiden herrühren können. Die Lehre von den inneren Krankheitsursachen hängt also aufs innigste zusammen mit der Lehre von der Erbllichkeit, der Vererbung der Krankheitsanlagen.

Die Möglichkeit ist indes keineswegs ausgeschlossen, daß innere Krankheitsursachen oder Anlagen von dem sich entwickelnden Keime oder auch im späteren Leben erworben, also nicht ausschließlich ererbt werden.

Indem in bezug auf Einzelheiten auf das Kapitel „Disposition“ hingewiesen werden muß, sei hier nur besonders hervorgehoben, daß die Ausdrücke Erbllichkeit, Disposition, Krankheitsanlage in sehr verschiedenem Sinne gebraucht werden, was zu großen Unklarheiten Veranlassung gibt.

Von einer Vererbung sollte man in der Pathologie nur in dem streng biologischen Sinne sprechen, also von einer Übertragung von Eigenschaften von den Eltern auf die Nachkommen durch die Vereinigung des männlichen und weiblichen Keimes; alle anderen Übertragungen von Dingen, die nicht Eigenschaften des Keimes sind (z. B. Infektions-Erreger), sind nicht als Vererbung zu bezeichnen.

Eine Krankheitsanlage im eigentlichen Sinne ist nach unserer Definition eine innere *Causa essentialis*, die ohne notwendiges Hinzutreten einer anderen Ursache die krankhaften Veränderungen zur Folge hat oder zur Folge haben kann, wenn auch in vielen Fällen eine äußere Einwirkung als „Gelegenheitsursache“ (*Causa occasionalis*) die Krankheit selbst hervorruft. In vielen Fällen läßt sich die Anlage kaum von der krankhaften Störung der Funktion (Neigung zu Blutungen, Farbenblindheit, Entwicklungsanomalien) trennen. Daß sie tatsächlich etwas davon verschiedenes ist, geht daraus hervor, daß die Anlage auch bei gewissen Individuen latent vorhanden sein und von ihnen sogar auf die Nachkommen übertragen werden kann, obwohl es bei jenen nicht zur Erkrankung selbst kommt (Bluterkrankheit).

Eine ererbte Anlage zu gewissen Stoffwechselerkrankungen (Diabetes) kann nach einer jahrelangen Latenzzeit zur Entwicklung der krankhaften Stoff-

wechselvorgänge führen, ohne daß eine äußere Gelegenheitsursache nachweisbar zu sein braucht.

In allen diesen Fällen ist die angeborene Anlage eine ihrem Wesen nach uns unverständliche Eigentümlichkeit der Organisation oder der „Konstitution“, die eine gewisse Minderwertigkeit in dieser oder jener Sphäre bedingt, und selbst schon den Keim der Krankheit darstellt.

Eine andere Reihe von sogenannten Dispositionen oder Anlagen ist nicht essentieller Natur. Man versteht darunter die größere Empfänglichkeit oder geringere Widerstandsfähigkeit des Organismus gegenüber gewissen äußeren Einwirkungen, die die eigentliche Krankheitsursache darstellen. Niemals kann eine solche „Disposition“ die Krankheit selbst zur Folge haben. Diese Art der Anlage kommt besonders bei den Ansteckungs-Krankheiten in Betracht, wird aber in ihrer Bedeutung oft überschätzt.

Das Gegenteil der Disposition, die mangelnde oder ganz fehlende Empfänglichkeit gegenüber einer Krankheitsursache (Immunität) kann angeboren und ererbt sein, ist aber auch in vielen Fällen erworben, kann also die Folge einer während des Lebens stattgehabten äußeren Einwirkung sein.

Dahin gehört besonders die erworbene Immunität gegen Infektionskrankheiten. Die Schwierigkeit der Unterscheidung von äußern und innern Krankheitsursachen beruht u. a. darauf, daß solche inhärente, konstitutionelle Veränderungen die Folge äußerer Einwirkungen sein können.

Die wichtige Frage, ob gewisse Krankheitsanlagen oder Immunitäten, die durch äußere Einwirkungen erworben worden sind, auch vererbt werden können, kann an dieser Stelle nicht erörtert werden. Es ist wohl nicht von der Hand zu weisen, daß Schädlichkeiten, die auf den elterlichen männlichen oder weiblichen Organismus einwirken, die Beschaffenheit der Keimzellen also auch die des sich entwickelnden Keimes in gewisser Weise beeinflussen können, so daß in ihm angeborene Krankheitsanlagen zur Ausbildung gelangen. Die Annahme von sogenannten „primären Keimes-Variationen“, die man zur Erklärung von angeborenen, nicht nachweislich ererbten Anomalien gemacht hat, ist wenig befriedigend, da eine spontane, d. h. ohne Ursache eintretende Abweichung von der normalen Entwicklung nicht denkbar ist.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Unterscheidung äußerer und innerer Krankheitsursachen betrifft die im Organismus selbst durch krankhafte Prozesse gebildeten Giftstoffe, Substanzen der regressiven Metamorphose, die normalerweise ausgeschieden werden und im Falle der Retention sogenannte Autointoxikationen hervorrufen. Obwohl diese Stoffe durch einen Lebensprozeß im eigenen Körper entstanden sind, verhalten sie sich in ihren Wirkungen ganz wie äußere Ursachen. Viele stellen auch tatsächlich etwas dem Organismus eigentlich Fremdes, weil zur Ausscheidung Bestimmtes dar.

Ferner können äußere Ursachen, die auf den Organismus krankmachend eingewirkt haben, abgelaufen sein, und dennoch können die durch jene entstandenen neuen abnormen Bedingungen weiterhin als innere Ursachen wirken.

Die Feststellung, ob eine Krankheit durch eine innere oder eine äußere Ursache hervorgerufen wird, ist selbstverständlich von größter Bedeutung, aber keineswegs immer leicht. Krankheiten, die jahrhundertlang als Folgen innerer Ursachen betrachtet wurden, haben sich — man kann sagen, wie mit einem Schlage — als das Gegenteil, als Produkte einer äußeren Ursache erwiesen; unter den Ansteckungs-Krankheiten in ersterer Linie die Tuberkulose,

die Lepra und andere. Einem lebhaften Widerstreit der Meinungen begegnen wir noch heutzutage bei der Beurteilung der Ätiologie der malignen Neubildungen und so manchen Organ-Erkrankungen, der Leukämie und anderen Blutkrankheiten. Die Folgen einer so grundverschiedenen Auffassung der Ätiologie für die Prophylaxe und die Therapie bedürfen keiner Auseinandersetzung.

Wenn wir die Gesamtheit der pathologischen Vorgänge überblicken, können wir, entsprechend den beiden Kategorien der Ursachen zwei große Gruppen unterscheiden.

Zu der ersten Gruppe gehören alle Bildungsfehler im eigentlichen Sinne, die Mißbildungen. Auch diese sind selbstverständlich Produkte pathologischer Vorgänge, die in dem sich entwickelnden Keime ablaufen. Ferner gehören dahin die sogenannten Konstitutions-Krankheiten, besonders Anomalien des Stoffwechsels, viele Anomalien der nervösen und psychischen Funktionen; sodann Anomalien der Organentwicklung, z. B. des Skeletts und darunter mindestens ein großer Teil der Geschwulstbildungen. Dahin gehören weiter die Schädigungen, die durch das Altern der Gewebe, durch den Verbrauch der Elemente während des Lebens früher oder später, aber mit Sicherheit herbeigeführt werden und die in der endlichen Natur eines jeden Organismus begründet sind.

Allen diesen Krankheitsvorgängen und -zuständen ist ein deletärer Charakter in mehr oder weniger hohem Grade eigen; es kann sein, daß solche Anomalien der Konstitution sich auf eine gewisse Zeit des Lebens beschränken und dann schwinden, ebenso wie gewisse Anlagen oder Dispositionen (z. B. zur Entstehung maligner Geschwülste) erst in einem späteren Stadium des Lebens sich bemerklich machen. Soviel wir wissen, lassen sich aber alle diese Anlagen nicht durch äußere Einwirkungen beseitigen; der Organismus besitzt auch keine eigenen Hilfsmittel, um sich gegen solche aus ihm selbst eigentümlichen Anlagen hervorgegangenen Störungen zu schützen. Da aber viele Dispositionen einer äußeren Veranlassung bedürfen, um manifeste Krankheitszustände hervorzurufen, so ist wohl eine günstige Einwirkung durch Vermeidung von Schädlichkeiten möglich. Auch die sogenannten Alters- oder Involutionserkrankheiten können in ihrem Verlauf verlangsamt oder beschleunigt werden, je nachdem die Teile einer langsameren oder schnelleren Abnutzung ausgesetzt sind.

Das Wesen der zweiten Gruppe von krankhaften Vorgängen besteht in einer Schädigung durch Ursachen, die dem Organismus selbst fremdartig sind. Je nach der Natur der Einwirkung werden die Funktionen einzelner Teile, ihr harmonisches Zusammenwirken, das das Wesen der Gesundheit ausmacht, in höherem oder geringerem Grade gestört; die Tätigkeit lebenswichtiger Organe wird bis zur Vernichtung der Existenz gefährdet. Da aber diese Schädigungen Teile eines lebenden Organismus betreffen, der die Eigenschaft der Reizbarkeit, der Reaktionsfähigkeit besitzt, so lösen sie ihrerseits Vorgänge aus, die einen mehr oder weniger vollkommenen Ausgleich der Schädigung zur Folge haben können. Wir haben also zwei Reihen von Vorgängen, beide pathologisch, aber von ganz verschiedener Bedeutung, obgleich sie sich nicht scharf voneinander trennen lassen, da die reaktiven Vorgänge sich oft unmittelbar an die schädigende Einwirkung anschließen. Das Gebiet der reaktiven Vorgänge beschränkt sich keineswegs auf die sichtbaren morphologisch-histologischen Veränderungen, sondern erstreckt sich in einer,

früher ungeahnten Weise auf die chemischen Vorgänge in den zelligen Elementen und dadurch auch auf die Zusammensetzung der Flüssigkeiten, auf Veränderungen des Gesamtstoffwechsels und die Temperatur-Regulierung.

Einzelne Gruppen dieser reaktiven Prozesse erfordern eine gesonderte Darstellung, erstens die unter den Namen der Entzündung zusammengefaßten Vorgänge, die sich daran anschließenden Erscheinungen der Regeneration oder Wiederherstellung verloren gegangener Teile durch Neubildung, die Vorgänge der Immunisierung und der Fieberprozeß.

Wenn nun auch diese Vorgänge die Bedeutung natürlicher Reaktionen des Organismus gegenüber den verschiedensten Schädigungen, also teilweise von Heilfaktoren haben, so handelt es sich dabei nicht um eine im teleologischen Sinne aufzufassende Einrichtung, sondern um Vorgänge, die nichts anderes sind als die notwendigen Folgen vorausgegangener Ursachen, also als der Ausdruck einer außerordentlich fein abgestimmten Mechanik.

Daher erweisen sich diese Vorgänge zwar im allgemeinen als nutzbringend oder „zweckmäßig“, insofern als sie geeignet sind, die vorausgegangene Störung unschädlich zu machen. Aber erstens bringen es die Mängel der Organisation mit sich, daß die zur Verfügung stehenden Reaktionen keineswegs immer ausreichen. Bei vielen Schädlichkeiten fehlen solche reaktive Vorgänge überhaupt. Ferner können die reaktiven Steigerungen der Funktion und die damit Hand in Hand gehenden Organveränderungen auch ihrerseits wieder zur Quelle neuer Schädigungen werden. Denn die Reaktion erfolgt wohl als die unmittelbare Antwort auf die ursächliche Schädigung, die sie im günstigen Falle zu beseitigen imstande ist, aber sie vollzieht sich ohne Rücksicht auf den etwaigen Nutzeffekt für den Gesamtorganismus. In den meisten Fällen ist die reaktive Tätigkeit eo ipso mit einem solchen allgemeinen Nutzeffekt verbunden. So kann die kompensatorische Hypertrophie des linken Ventrikels bei Schrumpfnieren wohl die mangelhafte Ausscheidung der Nieren steigern und die Gefährdung des Organismus nach dieser Seite hin aufheben, aber durch die gleichzeitige Steigerung des arteriellen Druckes können die Arterien des Gehirns (und anderer Teile) so geschädigt werden, daß tödliche Blutungen oder andere Nachteile die Folge sind. Der vermehrte Stoffumsatz im fieberhaften Zustande ist wohl geeignet, den Organismus von unbrauchbaren und giftigen Produkten des Stoffwechsels zu befreien, aber die damit verbundene Steigerung der Eigenwärme kann so hohe Grade erreichen, daß dadurch schwere Schädigungen des Zentralnervensystems und anderer Teile entstehen.

Nicht alle Krankheitsursachen wirken unmittelbar schädigend auf die Teile des Organismus; es fehlt auch nicht an solchen, die direkt oder indirekt eine über die Norm gesteigerte Tätigkeit hervorrufen.

Virchow⁴⁾ (S. 254) trennte bereits mit richtigem Blick aktive und passive Vorgänge an den zelligen Elementen; die ersteren — die Folgen einer Erregung (Reizung) — können sich in dreierlei Weise als funktionelle, nutritive und formative Tätigkeit äußern, wenn auch eine scharfe Trennung zwischen den einzelnen Graden nicht immer möglich ist.

Gegen diese Einteilung ist nicht ganz mit Unrecht eingewendet worden, daß sie keine graduelle Steigerung bedeute, da bei der Funktion durch Stoffverbrauch („Katabiose“, Weigert⁸⁾) Energie gebildet werde, während umgekehrt bei der Ernährung und Neubildung Stoffansatz stattfinde. Indes muß berücksichtigt werden, daß durch den Stoffverbrauch bei der Funktion die Elemente

nicht notwendig geschädigt werden, daß vielmehr auch die „funktionelle Erregung“ gleichzeitig eine gesteigerte Ernährung und ein gesteigertes Wachstum veranlaßt, ein Umstand der durch W. Roux in so erfolgreicher Weise zur Erklärung der durchgreifendsten morphologischen Veränderungen auf Grund stärkerer Inanspruchnahme verwertet worden ist. Andererseits steht die gesteigerte Ernährung auch in Beziehung zur Vermehrung der Teile, da über ein gewisses Maß hinaus eine Vergrößerung der Elemente nicht stattzufinden pflegt; die Zelle schickt sich dann zur Teilung an. Bei der vikariierenden Vergrößerung eines Organs oder Organteiles nach partieller Zerstörung findet nicht bloß ein gesteigertes Wachstum, sondern auch eine Vermehrung der einzelnen Elemente statt.

Nach der Ansicht einiger Pathologen, in erster Linie Weigerts, ist eine Zunahme an lebender Substanz infolge einer äußeren Einwirkung nicht denkbar, da die „bioplastische Energie“ (Weigert) vielmehr eine der Zelle selbst eigentümliche Fähigkeit sei, die nur nach Beseitigung der unter gewöhnlichen Verhältnissen vorhandenen äußeren Widerstände zur Wirksamkeit komme. An die Stelle einer aktiven Wucherung infolge eines Reizes würde nach dieser Auffassung etwas Negatives, der Fortfall einer Behinderung treten, sobald die Gleichgewichtslage, in der sich unter normalen Verhältnissen die Gewebelemente befinden, durch Schädigung eines Teils dieser Elemente eine Störung erleidet.

Diese normalen, der andauernden Vergrößerung und Vermehrung einzelner Teile entgegenwirkenden Widerstände hat man sich verschieden, zum Teil recht grob-mechanisch unter einem äußeren Druck, oder als „Gewebsspannung“ (Landerer) oder auch als Folge der gleichmäßigen Verteilung des Nährmaterials auf alle Elemente (Thiersch) vorgestellt.

Die Hauptfrage ist die, ob pathologische Gewebswucherungen tatsächlich nur die Folgen einer solchen Abnahme der umgebenden Widerstände, also gewissermaßen passive, rein mechanische Folgen sind, oder ob hier aktive Veränderungen auf Grund von „Reizen“ vorliegen. Am wichtigsten ist diese Frage für die Erklärung der entzündlichen Neubildung und der Regeneration, zum Teil auch der Geschwulstbildungen. Keineswegs ist die Frage ganz allgemein und leicht zu entscheiden. Daß bei den Wachstums- und Vermehrungsvorgängen mechanische Einwirkungen, veränderte Druckverhältnisse usw. zum Teil durch Beseitigung gewisser mechanischer Widerstände, eine große Bedeutung haben, ist nicht zu bezweifeln. Hierher würde u. a. die Wucherung der Intima in Gefäßen, die aus der Zirkulation ausgeschaltet sind (Ductus Botalli), gehören.

Auf der andern Seite ist mit den „Reizwirkungen“ so mancher Mißbrauch zur Erklärung unverständlicher Vorgänge getrieben worden. Im allgemeinen müssen wir aber daran festhalten, daß die Reizbarkeit eine der wichtigsten Eigenschaften der lebenden Substanz und keineswegs auf gewisse Gewebe mit besonders augenfälligen Reizwirkungen (Muskeln, Nerven) beschränkt ist. Sie beschränkt sich nicht bloß auf die Auslösung der spezifischen Funktion, sondern erstreckt sich auch auf die Ernährung und die Vermehrung der Elemente. Wer wollte daran zweifeln, daß die Entstehung einer kompensatorischen Hypertrophie des Herzmuskels infolge gesteigerter Arbeit (z. B. durch Veränderung der mechanischen Bedingungen) von einer stärkeren Erregung der Muskelfasern abhängt? Die Brutwärme, die dem Ei neue Energie zuführt, wirkt gleichzeitig als ein äußerer Reiz,

ohne den die Entwicklung nicht stattfindet, wenn auch die Fähigkeit zur Vermehrung und Entwicklung dem befruchteten Ei innewohnt. Ähnliches gilt von pathologischen Gewebsneubildungen unter dem Einfluß chemischer und physikalischer Einwirkungen.

Überschreiten die physikalisch-chemischen Einwirkungen einen gewissen Grenzwert, so hören sie auf, Reize zu sein; sie wirken schädigend bis zur Abtötung der Elemente. In diesem Falle kann man also mit vollem Recht von „passiven“ Veränderungen reden.

Außer den Vorgängen des Absterbens, der Nekrose, kann man dahin die Ablagerung gewisser Substanzen (Kalk- und anderer Salze usw.) in Teilen mit sehr herabgesetzten oder ganz fehlenden Lebenserscheinungen rechnen. Andere Vorgänge, die man oft fälschlich als „passiv“ bezeichnet, da sie mit einer gewissen Verschlechterung, Degeneration der Teile einhergehen (z. B. abnorme Fettablagerung in den Zellen), bleiben noch immer Lebensvorgänge, setzen also aktive, wenn auch in verschiedener Weise veränderte Funktion voraus, doch können graduelle Übergänge von diesen Prozessen zum vollständigen Zugrundegehen der Teile führen. Diesen mit einem gewissen Rechte auch als „regressiv“ bezeichneten Vorgängen pflegt man häufig als „progressive“ alle diejenigen gegenüber zu stellen, die mit einer Vergrößerung und Vermehrung der Teile einhergehen. Progressiv im eigentlichen Sinne sind die normalen Wachstumsvorgänge; unter den pathologischen Prozessen können streng genommen nur die regenerativen Neubildungen (als Heilungsvorgänge) auf diese Bezeichnung Anspruch machen, während die Geschwulstbildungen, wenn sie sich auch durch ein fortschreitendes, selbst unaufhaltsames Wachstum ihrer Elemente auszeichnen, keinen Fortschritt für den Organismus bedeuten. Ihre Elemente entfernen sich vielmehr mehr oder weniger von dem ursprünglichen Charakter des Ausgangsgewebes, sind also aus der Art geschlagen, entartet, wenn auch in anderem Sinne als die in ihrer Ernährung geschädigten Organbestandteile.

- 1) **J. Loeb**, Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906.
- 2) **C. Weigert**, Neue Fragestellungen in der pathologischen Anatomie. Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Naturf. und Ärzte, Frankfurt 1896 und gesammelte Abhandlungen. I, 53.
- 3) **W. Roux**, Die Entwicklungs-Mechanik, ein neuer Zweig der biologischen Wissenschaft. Leipzig 1905, S. 108.
- 4) **R. Virchow**, Die Cellular-Pathologie. 1. Aufl., S. 254. Berlin 1858.
- 5) **L. Krehl**, Über die Störung chemischer Korrelationen im Organismus, Leipzig 1907, und Verhandlungen der Gesellsch. d. Naturf. und Ärzte, 78. Versamml. zu Stuttgart 1906, S. 261.
- 6) **E. H. Starling**, Die chemische Korrelation der Körpertätigkeiten. Verhandl. der Gesellsch. d. Naturf. und Ärzte, 78. Versamml. z. Stuttgart 1906, S. 246.
- 7) **M. Askanazy**, Verhandl. d. deutschen patholog. Gesellschaft, 10. Tagung 1906. S. 58.
- 8) **C. Weigert**, Gesammelte Abhandlungen I, 309 ff.

Auf verschiedene Berührungspunkte der vorstehenden Einleitung mit den Ausführungen von E. Albrecht (Cellular-Pathologie, Frankfurter Zeitschr. f. Pathologie, I, 1907) konnte nicht eingegangen werden, da erstere schon vor dem Erscheinen der letzteren im wesentlichen abgeschlossen war.

Allgemeine Ätiologie

I. Abteilung

Die äusseren Krankheitsursachen

Kapitel I.

Die mechanischen Krankheitsursachen.

Von Friedrich Henke in Königsberg i./Pr.

(Mit 2 Figuren.)

Die rein mechanischen Wirkungen im Leben der Zellen und Gewebe haben heutzutage in erhöhtem Maße das Interesse des Mediziners gewonnen. Einmal hat sich dieses Interesse auf die innere Entwicklung und den Aufbau des Zellenstaates gerichtet (Entwicklungsmechanik, W. Roux), andererseits hat in der Pathologie das Interesse an der ätiologischen Bedeutung und den Folgen der uns hier beschäftigenden rein äußeren mechanischen Einwirkungen für die Entstehung von Krankheiten einen mächtigen Impuls erhalten durch die moderne Unfallgesetzgebung. Diese hat unzweifelhaft nicht nur den Praktiker gezwungen, gewissenhaft die Frage zu prüfen, ob diese oder jene Krankheit mit Sicherheit, Wahrscheinlichkeit oder möglicherweise auf eine äußere Gewalteinwirkung zurückgeführt werden kann, sondern auch der Pathologe ist durch diese neue Fragestellung angeregt worden, seine Anschauungen über die Entstehung äußerer und innerer Krankheiten durch ein Trauma zu revidieren und präzisieren. Und wenn auch die exakte wissenschaftliche Beweisführung bei zahlreichen Krankheitsprozessen sich mit einem non liquet bescheiden muß, so scheint sich doch das Gebiet der traumatisch entstandenen Krankheiten durch genauere Beobachtung und Beurteilung vergrößert zu haben. Freilich handelt es sich dabei in vielen Fällen weniger um die unmittelbare, als um die indirekte oder mehr nur auslösende Wirkung der mechanischen Schädigung für das Zustandekommen einer Krankheit.

I. Die verschiedenen Arten mechanischer Einwirkungen und ihre unmittelbaren allgemeinen Folgen. Kurze Übersicht der Folgen für die einzelnen Gewebe.

Es sollen an dieser Stelle nur die (äußeren) mechanischen Krankheitsursachen besprochen werden, ohne nähere Berücksichtigung der sich anschließenden reparatorischen Vorgänge, und wir haben zunächst zu betrachten, welcher Art die mechanischen Einwirkungen sein können, die den Körper treffen¹⁾. — Es wäre dabei aber gleich vor auszuschicken, daß natürlich die verschiedenen Arten mechanischer Noxen, welche von altersher die Chirurgie unterscheidet, sehr oft gleichzeitig, je nach der

Art des Traumas, zur Wirkung kommen können. Da kommt zuerst in Betracht die krankmachende Wirkung des Druckes (*compressio*) in seinen verschiedenen Formen. Seine pathologische Bedeutung wird sich naturgemäß richten einmal nach der Intensität und der Dauer seiner Einwirkung, danach, ob das betreffende Gewebe instande ist, durch seine Elastizität dem Drucke nachzugeben, dann aber besonders danach, ob durch die einwirkende Kraft das geschädigte Gewebe an einen festen Körper, z. B. einen Knochen, angedrückt und festgehalten wird. Oder es wird die Druckwirkung eine besonders intensive sein, wenn, wie bei der Unterbindung eines Gefäßes, bei schnürendem Esmarchschen Schlauch oder Gipsverband, durch allseitigen zirkulären Druck das Gewebe zusammengepreßt wird. Da die rein mechanische Druckwirkung auch im Inneren des Körpers eine so große pathologische Bedeutung hat, und z. B. durch den Druck gestauten Blutes oder von Ergüssen ähnliche Wirkungen resultieren, wie sie der von außen wirkende Druck mit sich bringt, so wird sich Gelegenheit geben, auf die pathologischen Folgen, namentlich auch des anhaltenden oder sich wiederholenden Drucks auf die Gewebe, zurückzukommen.

Eine andere Art mechanischer krankmachender Wirkung, die sich als eine gewaltsame, aber stumpfe Einwirkung auf die Haut- oder Schleimhautoberfläche darstellt, wird als Quetschung (*contusio*) bezeichnet. Es handelt sich dabei um eine plötzliche Druckwirkung, bei der namentlich die derbere Haut zum mindesten makroskopisch unversehrt bleiben kann, während das weichere und weniger elastische Unterhautzellgewebe zerrissen oder vollständig zertrümmert wird. — Eine besondere, weniger häufige Form mechanischer Gewebeeinwirkung ist die Überdehnung (*distensio*). Man versteht darunter eine, namentlich Sehnen, Gelenkbänder usw., in ihrer Längsachse gewaltsam treffende Zerrung, die über deren Elastizitätsgrenze hinausgeht. Besonders aber spielen im Inneren des Körpers bei Flüssigkeits- oder Blutansammlung diese Wirkungen eine Rolle. Es braucht dabei makroskopisch nach dem Trauma zunächst eine grobe Gestaltveränderung nicht sichtbar zu sein. Nach den Folgen aber, die sich anschließen, und der Funktionsbeeinträchtigung, müssen wir eine molekulare Schädigung in ihrer cellulären Zusammensetzung annehmen.

Ebenfalls vielfach nur in einer Störung des feinsten Aufbaues lokalisierbar, sind die klinisch sich so stürmisch äußernden Wirkungen der mechanischen Gewalteinwirkung, die wir als Erschütterung (*commotio*) bezeichnen. Namentlich das weiche, in der starren Schädelkapsel eingeschlossene Gehirn kann durch reine Erschütterung des ganzen Körpers oder des Schädels schwere Schädigungen erleiden, deren Angriffspunkt in einer momentanen Lösung des mikroskopischen Zusammenhangs seiner Gewebeelemente, besonders der Ganglienzellen, zu suchen ist. Aber auch das Knochensystem, und sein weicher Inhalt, das Knochenmark, kann durch einfache Erschütterung Schädigungen erleiden, die krankhafte Folgen haben können. — Auch bestimmte ungewohnte Bewegungen des Körpers nach einer bestimmten Richtung (Schaukeln, Bewegungen in vertikaler Richtung, namentlich aber Schaukelbewegungen von Schiffen), können bei disponierten Personen, wenn auch nur vorübergehende und weniger gefährliche Krankheitszustände hervorrufen.

Das größte Gebiet der mechanischen Krankheitsursachen ist naturgemäß das der wirklichen Kontinuitätstrennung der Gewebe. Dabei ist es aber

wohl möglich, daß z. B. durch einen Sturz von erheblicher Höhe, die äußeren Bedeckungen gar nicht oder nur unbedeutend getroffen werden, während die inneren Organe, z. B. die Leber, oder der Darm, schwere Verletzungen aufweisen (vergl. z. B. die Kasuistik bei Puppe²⁾).

Die einfachste Art der Kontinuitätstrennung ist die, daß scharfe schneidende Instrumente die Weichteile durchtrennen, wobei die Kraft und Richtung der Einwirkung und die Art der schneidenden Werkzeuge für die Schwere des dem Körper zugefügten Schadens maßgebend ist. Die **Wunde** im engeren Sinne wird von den meisten (z. B. Gussenbauer¹⁾, Marchand^{2a)}) als eine offene, also an der Haut oder einer Schleimhaut angreifende, durch direkte mechanische Gewalt hervorgerufene Kontinuitätstrennung der Gewebe definiert. Andere, z. B. Lexer^{2a)}) nennen auch Wunden Verletzungen der Oberfläche von inneren Organen, für welche sonst der Ausdruck Zerreißen reserviert wird. — Am günstigsten sind lineäre senkrecht zur Oberfläche geführte scharfe Schnittwunden. Auch auf die festen Teile des Körpers kann sich die Wucht der schneidenden Gewalt fortsetzen, und z. B. bei Maschinenverletzungen, mehr oder weniger splitternde Knochenwunden setzen. Bei der Einwirkung weniger scharfer oder mit Unebenheiten versehener Instrumente, wozu u. a. auch der Biß und Stoßverletzungen von Tieren zu rechnen wären, kommt es mehr zu einer Zerreißen der Gewebe, zu einer lokalen Zertrümmerung derselben, zu rissigen Wunden mit event. vollständiger Abreißung von ganzen Gewebsteilen. Wenn starke Gewalteinwirkungen an Gliedmaßen oder auch den Haaren angreifen, so kann es bei schweren Maschinenverletzungen z. B. zu Zerreißen der Gelenkkapseln (Luxationen) oder zu Abreißungen der ganzen Kopfschwarte (Skalpierung) kommen. — Noch regelloser und vielgestaltiger ist der Mechanismus der Kontinuitätstrennung bei der Einwirkung stärkster Gewalten, wie bei Eisenbahnverletzungen, Sturz aus erheblicher Höhe, wo Zermalmungen ganzer Körperteile, auch der Knochen, durch die Gewalt direkt oder durch das Aufschlagen auf ein hartes Widerlager zustande kommen.

Das große Gebiet der Schußverletzungen und der Mechanismus der für die Gestaltung der Wunde und Verletzung maßgebenden Faktoren, kann hier nicht näher erörtert werden. An der Stelle, wo das Geschloß in den Körper eindringt und auf dem Wege, den es durch den Körper zurücklegt, wird naturgemäß das Gewebe vernichtet. Für die Art und Schwere der Verletzung ist die Frage, ob Nah- oder Fernschuß, die Durchschlagskraft, die Form und Größe des Geschosses, namentlich auch die Art des Geschosses, von ausschlaggebender Bedeutung. Bei den Weichbleigeschossen, deren Form auf dem Wege durch die Gewebe sich ändert, kommt eine Sprengwirkung zu der direkten Wirkung hinzu, beim Eindringen eines Geschosses in Organe mit weichem Inhalt, z. B. in die Schädelkapsel, noch eine Art hydraulische Pressung (P. v. Bruns³⁾) u. a.). Bei den Artilleriegeschossen hängt die Art der Verletzung auch noch von der unregelmäßigen Form der Sprengstücke mit ab. — Bei starker Durchschlagskraft ist der Schußkanal ein gerader, bei verminderter kann das Geschloß auch dem Knochen entlang, z. B. den Rippen, sich fortbewegen.

Aber auch Fremdkörper aller möglichen anderen Art, die mit einer gewissen Gewalt in oder durch Körperteile getrieben werden, können, namentlich wenn sie kürzere oder längere Zeit im Körper verbleiben, zu Krankheitsursachen werden. Zum Beispiel spitze Holzteile, Steinstückchen, Metall-

splitter größerer Art usw., aber auch feinste mechanische Bestandteile können, wenn sie in den Körper gelangen, dadurch, daß sie viele kleine und wiederholte Verletzungen setzen, direkt mechanisch krankmachend wirken, z. B. die Einatmung kleiner spitzer Steinpartikel, wie sie bestimmte Gewerbekrankheiten hervorrufen (Pneumonokoniosen). Besonders auch im ganzen Verlaufe des Digestionstractus können kleine Fremdkörper durch Perforation der dünnwandigen Kanäle schwere Verletzungen machen.

Wenn wir nun dazu übergehen, zunächst die **unmittelbaren Wirkungen** einer mechanischen Einwirkung auf den Körper zu betrachten, so kommen neben der lokalen Schädigung in einer Reihe von Fällen auch allgemeine Krankheitserscheinungen zur Beobachtung. Diese können betreffen das Nervensystem oder den Blutkreislauf. Das Nervensystem kann, zuweilen auch bei traumatischen Einwirkungen nicht extrem schwerer Art, allgemeine Erscheinungen aufweisen, die gewöhnlich als Shock (Wundschreck) bezeichnet werden. Auch bei absichtlichen traumatischen Eingriffen, bei Operationen, kann es zu diesen schweren Erscheinungen des Zentralnervensystems kommen, die sich in lebensgefährlichen Störungen der Innervation des Herzens und der Atmung äußern. Namentlich bei Verletzungen der Wirbelsäule und der Bauchorgane, stellen sich, mit oder ohne Erregungszustände, Atmungsbeschleunigungen und Herzschwäche ein, die direkt zum Tode führen können. Diese allgemeine Wirkung des Traumas, die auch mit gutem Grund in Parallele mit dem Golz'schen Klopversuch am Frosch gesetzt worden ist, muß als eine reflektorische Schädigung des Zentrums für die Herznervation durch Anämie des Gehirns aufgefaßt werden.⁴⁾

Andere allgemeine Wirkungen, die ein Trauma haben kann, betreffen Störungen des Kreislaufes. So kann, wie Grützner und Heidenhein⁵⁾ festgestellt haben, bei Kaninchen, bei denen der Bauchschnitt ausgeführt wird, eine vorübergehende Steigerung des Aortenblutdrucks zu konstatieren sein. Daraus können sich wieder krankhafte Störungen ergeben, wie sie durch eine allgemeine Erhöhung des Blutdrucks gegeben sind (Möglichkeit der Begünstigung einer Apoplexie.) — Weitere allgemeine unmittelbare Wirkungen, die den Blutumlauf schädigen, können sofort einsetzen, wenn das Trauma direkt das Herz trifft (Herzklappenzerreißung, Herzverletzung), oder es kann der äußere oder innerliche Blutverlust sofort so groß sein, daß der Tod eintritt. Günstigeren Falls treten wenigstens die Folgen der allgemeinen akuten Anämie, besonders des Gehirns, als Collapsus, in Erscheinung.

Andere unmittelbar an das Trauma sich anschließende Allgemeinwirkungen, die gleich hier ihre Stelle finden mögen, sind das Hineingelangen von Luft, Fett und gewissen Gewebsbestandteilen in die Venen und Embolisierung dieses Materials in die Lungen. Dadurch können schwere Störungen des respiratorischen Gaswechsels die unmittelbare Folge sein. Wenn dieses pathologische Material die weiten Lungenkapillaren zum Teil zu passieren imstande ist, können auch sehr bald entsprechende Embolien im Bereich des großen Kreislaufs (Gehirn, Herz, Nieren usw.) sich anschließen. — Was zunächst das Hineingelangen von Fett in die Gefäße betrifft, so handelt es sich in manchen Fällen wohl sicher um eine direkte Aspiration desselben aus dem zertrümmerten Knochenmark oder Fettgewebe. Ribbert⁶⁾ freilich hat die Meinung vertreten, daß die allgemeine Erschütterung, die das Knochenmark erleidet, bei diesem Vorgang das Wesentliche sei, und daß stets hier die Quelle des Hineingelangens von Fett in die Ge-

fäße zu suchen sei, wie er durch Tierversuche zu beweisen sucht. Jedenfalls ist aber bei schwerer Zertrümmerung des Knochenmarks auch ein direktes Einpressen des Fettes in die Gefäße wohl möglich.

Ein von mir vor kurzem beobachteter Fall schien mir das zu zeigen. Es war hier, bei dem Versuch, eine Hüftgelenksluxation bei chronischer Osteomyelitis des Beckens operativ zu reponieren, der durch den chronischen Knochenprozeß osteoporotisch gewordene Knochen eingebrochen und der Knochen mit Eröffnung der Markhöhle ausgedehnt zertrümmert worden. Eine ganz besonders kopiöse Fettembolie hatte in diesem Fall in wenigen Tagen nach diesem Ereignis zum Tode geführt. Hier bei diesem absichtlichen operativen Vorgehen dürfte die allgemeine Erschütterung des Skeletts, wie sie Ribbert annimmt, weniger in Betracht gekommen sein, während die lokale hochgradige Zertrümmerung des Knochens und Knochenmarks für eine plausible Erklärung der hochgradigen Fettembolie vollständig genügte (ähnliche Beobachtung von Marchand-Colley^{6a}).

Für die Fälle freilich, wo eine gröbere Zerreißung fetthaltigen Gewebes nicht in Frage kommt, und wo nach heftigen Erschütterungen Fettembolie auftritt, müssen wir auf die Ansicht von Ribbert rekurrieren.

Viel plötzlicher als bei dem Hineingelangen von Fett kann der Eintritt von Luft in die durch ein Trauma eröffneten Venen die direkte Ursache des Todes werden. Namentlich bei Operationen am Hals ist dieses unerwünschte Ereignis in einer Anzahl von Fällen beobachtet worden. Besonders wenn in den Venen oder in den Sinus des Schädels ein negativer Druck zustande kommt, ist das Einsaugen von atmosphärischer Luft zu fürchten, und es kann, wenn entsprechende Mengen von Luft aufgesaugt werden, ebenso wie bei der Fettembolie, der Tod, aber hier sehr plötzlich, eintreten, wenn die meisten Kapillaren durch den abnormen Luftgehalt unwegsam und ungeeignet für den respiratorischen Gasaustausch geworden sind^{6b}). Es ist hier nicht der Ort, um näher auf den Mechanismus und die Streitfragen über die Pathogenese der letzten Todesursachen dieser Embolien einzugehen. Ich möchte nur, bezüglich der Fettembolie, auch nach meinen mehrfachen Erfahrungen darüber, die auch für operative Eingriffe beachtenswerte Gefahr als direkte Folge von Verletzungen und Erschütterungen des Knochensystems hervorheben (vergl. z. B. Payr⁷).

Viel harmloser für den Körper sind andere Arten der Verschleppung von pathologischem Material, nach Erschütterungen oder Verletzungen, welche übrigens vielleicht bei genauer darauf gerichteter Untersuchung gar nicht so selten sein mögen. Es sind das die Embolien von Zellen, Gewebspartikeln, oder auch nur von Zellkernen, die in die Lunge verschleppt, wegen ihrer geringen Menge keine wesentlichen Störungen hervorzurufen vermögen (sogen. Parenchymzellenbolien). In Betracht kommen Knochenmarkszellen oder ihre Kerne (Aschoff), Leberzellen bei Verletzungen (Schmorl), Placentarzellen (Schmorl, Lubarsch⁸).

Wenn wir nun dazu übergehen, die **lokalen** Einwirkungen des Traumas auf die Zellen und Gewebe zu betrachten, so wäre zunächst daran zu erinnern, daß namentlich scharfe, schneidende Traumen, die einzelne Zellen treffen und Teile von ihnen abschneiden, nicht ohne weiteres sofort deren Zelltod bedingen, sondern daß die Teilstücke nach den Erfahrungen bei einzelligen niedersten Tieren noch weiter existieren können, zum mindesten der Teil, in dem Zellkern enthalten ist (Verworn⁹). Je weniger scharf aber das schneidende Instrument die Gewebe trifft, je mehr mit der Kontinuitätsstrennung eine Quetschung der Wundränder verbunden ist, desto mehr wird die erste direkte Wirkung

des Traumas eine Nekrose der betroffenen Zellen oder Zellkomplexe bedingen. Die Zellen werden entweder vollständig in einen Detritus verwandelt, oder alle Abstufungen der Zellschädigung, die verschiedenen Formen der Degenerationen, zum Teil wohl reparabler Art, können sich an ihnen abspielen bis zur völligen Nekrose. — Neben diesem direkten Effekt des Traumas wird eine Verlagerung (Dislokation) der Gewebsteile oder Zellen zu einander selten ausbleiben. Am größten sieht man das an dem Klaffen der Wundränder, indem die Spannung des Gewebes plötzlich unterbrochen wird, oder wenn die Kontraktion von Muskeln bei den Knochenbrüchen die oft so erhebliche Dislokation der Bruchenden bewirkt. Aber auch andere Gewebe, z. B. das Epithel der äußeren Haut, der Iris, kann durch das Trauma in die Tiefe gestoßen werden, wodurch in einzelnen Fällen die traumatischen Epithelcysten (Reverdin, Garrié) entstehen können. Unter den sofort einsetzenden Schädlichkeiten im Gefolge der Verwundung ist auch noch die trocknende Wirkung der atmosphärischen Luft zu berücksichtigen, wenn es sich um offene Wunden handelt.

Einwirkung auf die Gefäße. An den gefäßhaltigen Geweben, bei denen die Verletzung kleinere oder größere Blut- oder Lymphgefäße trifft, ist der Austritt des Gefäßinhaltes in die Wunde, in das Gewebe oder in die freien Höhlen des Körpers die nächste Folge. Neben dem Schaden des Blutverlustes für den Körper werden durch die Infiltration der Gewebe mit den körperlichen und flüssigen Bestandteilen des Blutes und der Lymphe die Gewebe einem ungewohnten Druck ausgesetzt und in ihrer Ernährung geschädigt; namentlich die empfindlicheren Körperzellen, z. B. des Gehirns, werden auseinander gedrängt, event. zerdrückt. Besonders größere Blutergüsse (Hämatome) können durch ihren Druck sofort eine krankmachende Wirkung auf die verschiedenen, namentlich auf empfindliche Gewebe ausüben. Vor allem aber ungünstig für ein Organ oder einen Organteil ist die Verletzung dann, wenn das betreffende Gefäß eine Endarterie im Cohnheimschen Sinne ist. Wenn auch neuere Feststellungen (Bier), z. B. jüngst am Herzen, von W. Hirsch und Spalteholz¹⁰⁾ ergeben haben, daß wirklich anatomische Endarterien vielleicht in manchen Organen nicht so häufig sind, als man wohl früher annahm, so bleibt doch die Frage, ob eine physiologische Endarterie von dem Trauma getroffen ist, entscheidend für das Schicksal des von ihr versorgten Körpergebietes. — Ebenso wie bei der Durchtrennung von Endarterien sind natürlich auch andere mechanische Momente, welche ein solches Gefäß vollständig verschließen, Ligaturen, Druck von außen, die notwendige Ursache des Absterbens des betreffenden Organs, wenn nicht Anastomosen mit benachbarten Arterien den Wiedereintritt von sauerstoffhaltigem Blute ermöglichen.

Die Erscheinungen, die nach der mechanischen Verschließung eines Gefäßes sich einstellen, und ebenso durch dauernden gleichmäßigen Druck (Druckbrand), sind schon makroskopisch recht charakteristisch. Die dem Drucke ausgesetzten Hautstellen verfärben sich blau- oder braunrot bis schwarz, indem neben der direkten nekrotisierenden Wirkung des Druckes auf die Zellen selbst, durch die Kompression der Gefäße ein Absterben auch von der Druckstelle entfernterer Teile hinzukommt. An den äußeren Körperteilen kann das beginnende Absterben der von der arteriellen Blutzufuhr abgeschnittenen Körperteile auch durch die Konstatierung der Abnahme der Körpertemperatur festgestellt werden. Bei den einzelnen Organen folgt dann, früher oder später, die vollständige Nekrose, indem die Organe unter Wasserverlust

schrumpfen, sich noch intensiver schwarz verfärben (Mumifikation, trockener Brand). Wenn Bakterien, besonders Fäulnisbakterien, Gelegenheit haben hinzuzutreten, oder in der Körperkonstitution bedingte ungünstige Momente (Arteriosklerose, Diabetes) hinzukommen, so können die schwersten Formen der Einschmelzung und Verjauchung (feuchter Brand) sich an einzelnen Organen schon in kurzer Zeit an die zunächst rein mechanische Krankheitsnoxe anschließen. Auch im Innern des Körpers spielen, bei mannigfachen Erkrankungen, solche rein mechanische, im wesentlichen durch den Druck auf die ernährenden Gefäße bedingte Krankheitsursachen eine wichtige Rolle, deren Mechanismus in ähnlicher Weise verläuft, wie beim Druckbrand. Ich erwähne nur die mechanischen Vorgänge bei der Einklemmung der Hernien, die Achsendrehungen und Invaginationen am Darm, die Stieltorsionen von Geschwülsten, des Samenstranges usw.

Für die Entstehung des Druckbrandes an den äußeren Bedeckungen können übrigens als wesentliches unterstützendes Moment Störungen der Sensibilität der betroffenen Hautstellen, z. B. bei Lähmungen der Nerven, bei der Durchschneidung des Trigemini (Erfahrungen von F. Krause) für die Nekrose der Cornea, in Betracht kommen. Auch für die Pathogenese, z. B. mancher Fälle von mal perforant, dürften die Störungen der Sensibilität ein wichtiges ätiologisches Moment darstellen.¹¹⁾ Denn für die Bedeutung sog. trophischer Nerven bei der Entstehung dieser Vorgänge haben auch neuere Feststellungen keinen Anhaltspunkt ergeben.^{11a)} Vielmehr ist die mangelnde Abwehr der mechanischen Schädlichkeiten infolge der Ausschaltung der sensiblen Nerven als die einleitende Ursache dieser nekrotisierenden Prozesse anzusehen, in Übereinstimmung mit den früheren Experimentalerhebungen (Traube, Senftleben usw.¹²⁾.

Auch für die mechanische gewebsabtötende Wirkung von Fremdkörpern, namentlich von Konkrementen, wenn sie sich in den betreffenden Kanälen oder Hohlorganen einkleiden, ist die direkt nekrotisierende Wirkung von der Druckwirkung auf die Gefäße nicht immer leicht scharf zu trennen. Je nach der Lagerung des Fremdkörpers, der Intensität seines Drucks und der Gelegenheit, mit einer ernährenden Arterie in Berührung zu kommen, wird die direkte oder indirekte Druckwirkung für den Verlauf der Erkrankung mehr hervortreten.

Natürlich wird auch bei allen diesen Vorgängen die vollständige Verhinderung des venösen Rückflusses ebenso die Lebensmöglichkeit des befallenen Organes aufheben, wie der Abschluß des Zustromes des sauerstoffhaltigen Blutes, wenn auch nicht so häufig. Die betroffenen Gewebe werden durch den mechanischen Druck des aufgestauten Venenblutes in und außerhalb der Gefäße derart in ihrer Ernährung gestört, daß eine Nekrose die unausbleibliche Folge sein muß.

Die Wirkung des Traumas auf die Venen kann auch dadurch eine längerdauernde und intensivere werden, daß eine Thrombose die Folge dauernder Druckwirkung oder auch einer Kontinuitätstrennung ist. In den meisten Fällen ist die Thrombose natürlich etwas Nützliches für den Körper, indem der Thrombus das klaffende Gefäßlumen verschließt und das Stehen der Blutung bewirkt. Es besteht aber, wie bei der Kompressions- und der Unterbindungsthrumbose, die mögliche Gefahr, daß früher oder später losgelöste Thrombussückchen in die Lunge verschleppt werden und je nachdem Infarkte oder gar tödliche Embolien machen. Bei Verletzungen im Ge-

biete der Pfortader kommen analoge Vorgänge gleichfalls mit schweren allgemeinen Störungen in Betracht (traumatische Pfortaderthrombose, Ponfick¹³⁾, Heller¹⁴⁾). Als eine besondere Erkrankungsform der Arterien, in deren Ätiologie das Trauma als stumpfe Gewalt oder Kontinuitätstrennung eine wichtige Rolle spielt, muß noch die Aneurysmenbildung hier angeschlossen werden.

Verletzungen der Lymphgefäße, die sich mit denen der Blutgefäße kombinieren können, spielen naturgemäß dann eine selbständige Rolle, wenn gröbere Stämme, wie der Ductus thoracicus, verletzt worden sind. Die mechanischen Wirkungen für die betroffenen Gewebe oder Körperhöhlen, z. B. die Pleura, werden ähnliche sein, wie bei der roten Blutung.

Von den Vorgängen, die sich nach einem Trauma mehr an den feineren Gefäßen abspielen, kommen weiterhin vor allem in Betracht solche, die nach der gebräuchlichen pathologisch-anatomischen Definition als Ausdruck der Entzündung betrachtet werden müssen. Unter dem Eindruck der überraschenden Ergebnisse der subtilen bakteriologischen Untersuchungsmethoden war man fast so weit gekommen, das einfache komplikationslose Trauma aus der Ätiologie der Entzündung überhaupt zu streichen. Aber wenn man namentlich auch die mikroskopische Untersuchung zu Hilfe nimmt, so muß an der Möglichkeit und dem Vorkommen der bakterienfreien Entzündung festgehalten werden. Zunächst machen sich, z. B. an der äußeren Haut, auch bei der Einwirkung stumpfer Gewalt die lokalen Zeichen der lebhaften Rötung mit Temperaturerhöhung geltend, der im Tierexperiment (Kaltblüter und Warmblüter) wie bei der Beobachtung am Menschen eine lokale Erweiterung der Gefäße, zunächst mit einer entsprechenden Beschleunigung der Blutströmung entspricht. Diese Vorgänge, die im wesentlichen auf reflektorische Erregung der Gefäßnerven zurückzuführen sind (Cohnheim, Samuel, Thoma), können gefolgt sein von den erst den Entzündungsprozeß wesentlich charakterisierenden Erscheinungen, der Randstellung der weißen Blutzellen und ihrem Austritt aus der Gefäßbahn. Freilich sind diese Erscheinungen, auch bei der Kontinuitätstrennung, in ihrer Intensität sehr begrenzt, namentlich wenn das Trauma sich nicht wiederholt. Aber es ist doch theoretisch zum mindesten, wie das von Marchand¹⁵⁾ auch wieder mit Recht hervorgehoben worden ist, daran festzuhalten, daß diese, wenn auch oft sehr geringfügigen Erscheinungen an den kleinen Gefäßen bei Verletzungen in das Gebiet wirklich entzündlicher Vorgänge einbezogen werden müssen. Auch alle neueren Darstellungen der allgemeinen Pathologie (z. B. Ziegler, Ribbert u. a.) führen unter den Ursachen der Entzündung rein mechanische Einwirkungen mit an. Freilich ist im einzelnen Fall durch genaueste bakteriologische Untersuchung zu erweisen, ob nicht doch vereinzelte Mikroorganismen die festzustellende Entzündung bedingen. Die Ursache der traumatischen Entzündung könnte, neben der direkten Einwirkung auf die Gefäßnerven, vielleicht auch in Stoffen zu suchen sein, die aus den durch das Trauma zerstörten Zellen stammen und durch ihre Autolyse chemotaktisch (nach Schnitzler und Ewald¹⁶⁾) handelt es sich um Nuclein- resp. Albuminkörper) wirken. Natürlich bleibt als wesentlicher Unterschied zwischen der durch einmaliges Trauma hervorgerufenen und der bakteriellen Entzündung der rasche Ablauf und die geringe Intensität der Vorgänge charakteristisch.

Hand in Hand mit diesen Erscheinungen der Entzündung setzen bei

manchen Geweben schon nach wenigen Stunden die reparatorischen Vorgänge ein, auf deren feineres Geschehen hier nicht der Ort ist näher einzugehen. Schon sehr bald nach der gesetzten Verletzung beginnt an der Grenze des Defektes der Wiederersatz, besonders im Bereiche der Gewebe der Binde-substanzen, aber auch bei weniger regenerationsfähigen Geweben zunächst in Gestalt eines zellreichen Granulationsgewebes, das, wie der Befund von Karyomitosen beweist, stets von den nächstgelegenen präexistierenden Zellen geliefert wird. Aus diesem jungen großzelligen Keimgewebe wird unter allmählicher Schrumpfung das definitive derbe Narbengewebe. Je ausgedehnter die Zerstörung lebender Substanz war, umso größer ist der notwendige Ersatz und der Verschluß der Lücke durch dieses indifferente Narbenmaterial, das spezifischer Funktionen entbehrt. Durch die besonderen Qualitäten dieses Narbengewebes können mannigfache, für den Körper krankmachend wirkende Spätfolgen mechanischer Einwirkungen bedingt sein. Durch die Schrumpfung des Narbengewebes werden Verengerungen in Kanälen und Hohlorganen hervorgerufen, die zu schweren bleibenden Funktionsstörungen dieser Organe führen können. Durch die schrumpfende Kraft jedes pathologischen Narbengewebes können noch nach langer Zeit diese Stenosen an Engigkeit immer mehr zunehmen. Auch Narben der äußeren Haut, wenn sie in dem Bereich von Gelenken liegen, können schwere dauernde Funktionsstörungen bedingen (dermatogene Kontrakturen). Oder aber, wenn das Narbengewebe einem dauernden Druck ausgesetzt ist, wie z. B. dem der Bauchpresse, so erweist es sich andererseits auch wieder als sehr dehnbar durch seine geringere Elastizität, und es können sich im Anschluß an absichtliche oder unabsichtliche Eröffnungen der Bauchhöhle bruchsackartige Ausstülpungen bilden, die ihrerseits wieder zu schweren Krankheitsprozessen, den Endfolgen früherer mechanischer Einwirkung, führen können. Auch Narbenstränge im Innern der Bauchhöhle, Narben an den Hirnhäuten usw. können gelegentlich wichtige krankmachende Folgezustände mechanischer Krankheitsursachen werden. Anderartige Krankheitsprozesse weniger gefährlicher Art, die sich zumeist augenfällig aus dem Narbengewebe entwickeln, sind z. B. die Narbenkeloide, die aber auf der Grenze zur Geschwulstentwicklung stehen. Es möge an diesen Beispielen genügen, die sich vielfach vermehren ließen.

Von den einzelnen Geweben zeigen sich die Binde-substanzen im ganzen weniger empfindlich, als die sehr zellreichen Gewebe gegenüber traumatischen Einflüssen. Aber auch die in ihnen enthaltenen Zellen verfallen, je nach der Intensität und der Art der Einwirkung des Traumas, sofort oder allmählich der Nekrose. Die Bindegewebszellen, Hornhautkörperchen usw. schrumpfen, ebenso die Knorpel- und Knochenkörperchen, die Kerne der geschädigten Zellen werden pyknotisch, überall, wo sie in den Bereich der traumatischen Noxe gekommen sind, und gehen schließlich ganz zugrunde.

Besonders die festen Gewebe der Bindegewebsgruppe können durch mechanische Einwirkungen sehr auffallende makroskopische Deformierung erleiden. Beim Knorpel und Knochen ist die häufige Folge der verschiedenartigsten Gewalteinwirkung der Verlust des organischen Zusammenhanges, die Fraktur. Die Bruchenden werden sofort durch den Muskelzug voneinander entfernt (Dislokation in den verschiedenen Formen). Oder aber die Knochensubstanz wird vollständig zertrümmert, in Splitter zerschlagen oder zusammengepreßt (z. B. die Wirbelsäule, als deren Folge ihre vollständige Versteifung, sog. Kümmele-

sche Krankheit sich entwickeln kann). Eine mehr oder weniger starke Blutung tritt an die Stelle der Kontinuitätstrennung. Die benachbarten Weichteile, Muskeln usw. können durch die spitzen Knochenenden zerrissen werden und selbst die äußere Haut oder große Gefäße werden durch die Bruchenden unter Umständen angespießt und zerrissen. Die vollständig losgelösten und der Ernährung beraubten Knochenstücke werden naturgemäß nekrotisch, ebenso die den Bruchflächen nächstgelegene Schicht des Knochens und Knorpels, selbst dann, wenn es nicht zur völligen Dehiscenz gekommen ist (Infraktion). Aber auch bei den schweren Verletzungen setzen die reparativen Vorgänge schon bald nach der Verletzung ein, namentlich wenn die getrennten Bruchenden nicht durch die Dislokation, durch die Interposition von Weichteilen usw. zu sehr voneinander getrennt sind. Ein indifferentes Keimgewebe schiebt sich von allen Seiten in den Defekt hinein und sucht den verloren gegangenen Zusammenhang durch allmähliche Umwandlung in definitives Knochengewebe zu ersetzen. Diese Reparationsvorgänge können sogar über das Ziel hinausschießen und eine übermäßige Bildung von Ersatzgewebe schaffen (callus luxurians), der, wenn er nicht vollständig resorbiert wird, wieder dauernde Funktionsstörungen im Gefolge haben kann.

Als dauernde Folgen der Verletzungen des Knochens können aber vor allem bei ungünstiger Lagerung der Bruchenden Deformitäten der Knochen mit schweren Funktionsstörungen zurückbleiben (fractura male sanata). Bei älteren Personen bleibt auch unter Umständen die Callusbildung teilweise oder ganz aus, so daß die Bildung von Pseudarthrosen als dauernde schwere Schädigung des Traumas bestehen bleibt. Wenn die Gewalteinwirkung ein Gelenk trifft und dessen Kapsel einreißt, so ist die Folge eine vorübergehende oder dauernde Dislokation des Gelenkkopfes (Luxation). Wo Gelegenheit zur Zertrümmerung oder Erschütterung des Knochenmarks gegeben ist, kommt als schwere unmittelbare Folge des den Knochen treffenden Traumas eine Aufnahme von feineren oder gröberen Fetttropfen in die Venen nicht selten vor (vergl. oben), und bei massiger Embolisierung des emulgierten Fettes in die Lungen kann der Tod nach Stunden oder Tagen durch dieses Ereignis bedingt sein.

Nervöse Störungen. Die Einwirkung von Traumen auf die peripheren Nerven kann sich zunächst je nach ihrer Intensität in Lähmungs- oder Reizerscheinungen äußern (von der Wirkung auf die Gefäßnerven war bereits die Rede). So ist z. B. außer der gewöhnlich in Erscheinung tretenden Schmerzempfindung auch eine vollständige Empfindungslosigkeit von Wunden durch eine Art lokalen Nervenschock (Wundstupor, vergl. Lexer¹⁷⁾) gelegentlich zu beobachten. Bei der Durchtrennung und schweren Quetschung von Nerven ist, wie aus vielen Tierexperimenten und Beobachtungen am Menschen sich ergibt, die totale Degeneration des ganzen zentrifugalen Nervenstücks bis in die feinsten Endapparate die unausbleibliche Folge (sog. Wallersches Gesetz), wobei die motorischen Nerven früher degenerieren als die sensiblen (Mönckeberg und Bethe¹⁸⁾). Der Achsenzyylinder zerfällt, ebenso das Mark und nur die Schwannsche Scheide, deren Kerne später in Wucherung geraten, bleibt übrig.¹⁸⁾ Von dem zentripetalen Nervenstumpf degeneriert gleichfalls der der Verletzung nächstgelegene Teil vollständig unter denselben histologischen Zerfallerscheinungen. Der Wiederersatz erfolgt dann vom zentralen Stumpfe aus, worauf an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden kann. Klinisch weniger bedeutungsvoll ist die nach neueren Fest-

stellungen (Nissl) gleichfalls zu erweisende Atrophie einzelner zentripetaler Bahnen nebst den zugehörigen Ganglienzellen (retrograde Degeneration). — Infolge der sensiblen und motorischen Lähmungen durch das Trauma schließen sich durch Nichtgebrauch sehr bald Atrophien der zugehörigen Muskelgruppen an und die Sensibilitätsaufhebung hat unter Umständen, besonders an gewissen Körperorganen, durch die mangelhafte Abwehr von mechanischen Schädlichkeiten die weiteren, schon oben berührten schweren Ernährungsstörungen im Gefolge. Von den Spätfolgen sei an die schmerzhaften Amputationsneurome erinnert, die durch eine Art überschüssiger Regeneration entstehen.

Von den mechanischen Einwirkungen auf das zentrale Nervensystem wäre zunächst eine, neuerdings in ihrer Eigenart näher studierte sog. funktionelle Folgeerkrankung zu erwähnen, bei der psychisches und mechanisches Trauma oftmals wohl zusammenwirken (Oppenheim¹⁹). Diese, namentlich nach Eisenbahnunfällen auftretenden Lähmungen, haben ein greifbares anatomisches Substrat zumeist bis jetzt nicht recht ergeben. Aber es steht zu hoffen, daß, wie bei anderen sog. funktionellen Krankheiten, auch bei den traumatischen Neurosen, feinere Untersuchungsmethoden noch Aufklärung bringen werden. Es können sich bei dieser Erkrankung dauernde schwerste Störungen der Funktion des Großhirns oder Rückenmarks ausbilden. Die wirklichen degenerativen Befunde an den kleinsten Gefäßen in solchen Fällen (Friedmann, Kronthal) sind nicht unbedingt als spezifisch anzusprechen. Auch die Entstehung wirklicher Psychosen nach Trauma wird neuerdings angenommen (Siemerling^{19a}).

Auch bei der mit schwerster Bewußtseinsstörung einsetzenden und manchmal direkt tödlichen Gehirnerschütterung (commotio cerebri), kann der anatomische Befund am Gehirn ein durchaus negativer sein. In einer Anzahl von Fällen waren kleinste Blutungen und Nekrosen in der Gehirns substanz festzustellen, und es muß eine molekulare Schädigung der feineren Gehirnelemente, besonders der Ganglienzellen, als anatomische Grundlage der einfachen Erschütterung des Gehirns, ohne gröbere Fraktur der Schädelknochen, angenommen werden. In derselben Weise kann auch das Rückenmark betroffen werden (Schmaus²⁰).

Neben diesen mehr molekularen Schädigungen von Gehirn und Rückenmark durch eine meist nur stumpfe Gewalt kommen bei schweren Verletzungen, mit oder ohne Fremdkörperwirkung (z. B. Projektile), ausgedehnte gröbere Verletzungen nicht selten zur Beobachtung. Die weiche, gegen jede Änderung des Druckes so empfindliche zentrale Nervensubstanz wird noch leichter als andere Gewebe, auch durch leichtere Verletzungen sofort zerstört und erweicht. Zu der direkten Wirkung des Traumas auf die Gehirn- oder Rückenmarksubstanz, kommt noch die schädigende Wirkung des ergossenen Blutes hinzu (rote Erweichung), wobei sich die blutinfiltierte Hirns substanz in eine weiche breiige Masse verwandelt und zwar oft nicht nur an der Stelle der direkten Einwirkung des Traumas, sondern durch die häufige gleichzeitige Schleuderbewegung wird das Gehirn in seinen Rindenpartien auch noch an entfernten Stellen, durch das Anprallen an den knöchernen Schädel geschädigt (Contrecoup). Die krankmachende Bedeutung des Traumas hängt natürlich ganz von dem Sitze der Zertrümmerung der Gehirns substanz ab, deren Funktion momentan unterbrochen wird, oder der Art der betroffenen Leitungsbahnen. Die Zerstörung der Gehirns substanz, die aus Myelintropfen,

Fettkörnchenkugeln, Fettdetritus, Blutderivaten usw. besteht, kann mikroskopisch oft noch weiter gehen, als die makroskopische Zertrümmerung zu reichen scheint. Bei penetrierenden Schädelverletzungen macht sich klinisch häufig noch besonders ungünstig der Umstand geltend, daß die Gehirnmasse prolabierte und so vielen Schädlichkeiten ausgesetzt ist. Das weitere Schicksal der traumatisch zerstörten Hirn- und Rückenmarksteile hängt ganz von der Ausdehnung der Zerstörung ab. Die nekrotischen Massen können resorbiert werden und unter Cystenbildung Heilung eintreten. Dagegen ist



Fig. 1.

Rande einer $\frac{1}{4}$ Stunden alten Schnittwunde des Zungenepithels nach Marchand. *bb* Rand der Schnittwunde. *a* basale Zellschicht, *c* die ziemlich homogene Degenerationsschicht mit undeutlichen Zellgrenzen und geschrumpften Kernen. *d* die Stachelzellschicht, *e* Zellen, welche sich gegen den Wund etwas verschieben von teilweise kolbiger Gestalt mit glatten nicht gezähnelten Rändern, *f* Leukocytenkerne. *g* Gefäße der Schleimhaut.

eine Wiederherstellung der zerstörten spezifischen Substanz nur in sehr untergeordneter Weise möglich, da die Ganglienzellen sich gar nicht, die Gliazellen in mäßigen Grenzen (vgl. z. B. Grunert²¹), die Nerven auch nur sehr wenig vollkommen sich ersetzen (neuere Angaben von Borst²²). Nach Bollinger entstehen als Spätfolgen von Gehirnverletzungen auch späterhin noch erneute Blutungen (traumatische Spätapoplexien), die auf fortschreitender Erweichung und Einwirkung dieser auf die Gefäße beruhen sollen (vgl. Langerhans²³).

Traumatische Degeneration der Gewebe. Die epithelialen Bedeckungen der Haut und der Schleimhäute erleiden durch Traumen aller Art die verschiedenartigsten degenerativen Schädigungen unter Umständen auch, besonders bei stumpfer oder flach angreifender Gewalteinwirkung, mit Substanzverlusten auf weitere Strecken; oder es kommt direkt zu vollständiger Loslösung ganzer Lappen, die von der ernährenden Unterlage entfernt, der Nekrose

verfallen sind. Je schärfer das verletzende Instrument, um so geringfügiger, gerade am äußeren Epithel die Zerstörung der nächstgelegenen Zellen, die nur in der allernächsten Schicht Absterbeerscheinungen zeigen (vgl. Fig. 1). Als bald wird der Defekt durch Blut und, auch bei aseptischen Wunden, durch eine feine Exsudat- resp. Fibrinschicht bedeckt, in der sich sehr bald die ersten Reaktions- und Regenerationserscheinungen abspielen.

Die Bedeutung der Verletzung der drüsigen Organe für den Körper kann naturgemäß sehr verschieden sein, je nachdem die Funktion ganz oder nur teilweise vernichtet wird. Namentlich bei den weichen Organen können

selbst bei stumpfer Gewalt und ohne äußerliche Verletzung, ausgedehnte Zerreißungen z. B. in der Leber eintreten; ebenso können die Därme, Nieren oder die Milz auf diese Weise getroffen werden und die schweren Blutungen dabei den tödlichen Ausgang herbeiführen. Neben der direkten nekrotisierenden Wirkung des Traumas auf die Epithelien (vgl. Fig. 2) und andere Zellelemente der Drüsen, spielt wieder die gleichzeitige Einwirkung auf die Gefäße, gerade bei diesen Organen eine wichtige Rolle, zumal wenn Endarterien getroffen werden, und Infarktbildung und Nekrose sich anschließen. In anderen Fällen erfolgt die Hauptschädigung des gesamten Körpers durch die plötzliche Aufhebung der spezifischen Funktion, die verhinderte Ausscheidung und Abführung der Sekrete und Exkrete, des Austritts von Luft in die Gewebe bei Verletzungen der Lunge (traumatisches Emphysem) usw.

Die quergestreiften und glatten **Muskeln**, ebenso die Herzmuskelzellen, verfallen, wenn sie von einem Trauma getroffen werden, am Orte der Einwirkung der Nekrose. Die durchtrennten Muskelbündel quellen auf und das Endresultat ist die hyaline oder wachsartige Nekrose; bei den quergestreiften Muskelbündeln geht die Querstreifung verloren und ein scholliger Detritus tritt an ihre Stelle. Für die Muskelwunden ist besonders ungünstig das Klaffen der Ränder, die Kontraktion der auseinander gewichenen Teilstücke, wenn das Trauma den Muskel quer in seiner Verlaufsrichtung getroffen hat. Auch Muskeln können zerrissen werden, ohne

daß an der äußeren Haut eine Verletzung manifest wird (vgl. L^égars²⁴); besonders leicht zerreißten kontrahierte Muskeln. Als dauernde Folge kann Narbenbildung die Funktion schädigen, selten ist die Folge eine Myositis ossificans traumatica.

Penetrierende Verletzungen des Herzens führen natürlich zumeist sofort zum Tode durch Haemopericardium. Doch haben neuere Erfahrungen (Rehn u. a.) gelehrt, daß bei Wunden mit scharfen Rändern diese verkleben und der Austritt des Inhaltes sistieren kann.

II. Infektion nach Trauma.

Von ausschlaggebender Bedeutung für die weiteren Folgen einer traumatischen Einwirkung auf den Körper, die unter Umständen schon sehr bald



Fig. 2.

Von einer $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunden alten Schnittwunde der Kaninchenleber. (Nach Marchand.) aa unveränderte Leberzellen bb geschrumpfte Leberzellen an der Durchschnitsstelle. cc Kapillargefäße. dd feiner Fibrinstreif, durch welchen die Schnittländer verklebt sind.

einsetzen kann, ist die Mitwirkung von **Infektionserregern** an der lädierten Stelle. Vor der Kenntnis der Beteiligung der Mikroorganismen an dem Zustandekommen der „traumatischen“ Krankheiten wurden viele der auftretenden Krankheitssymptome allein auf die mechanische Gewalteinwirkung und ihre Folgen bezogen. Bei genauer Analyse der einzelnen Erscheinungen ergab sich aber sehr bald, daß Entzündung und Fiebererscheinungen vielfach der gleichzeitigen Anwesenheit und Vermehrung von Bakterien in den Wunden ihre Entstehung verdanken und nicht allein der Abtötung der Gewebelemente resp. einer mystischen Umsetzung in diesen oder dem ergossenen Blute. Auch ohne die Kenntnis eines bestimmten contagium vivum war den früheren klinischen Beobachtern natürlich auch schon das Mißverhältnis zwischen der Geringfügigkeit der Verletzung und der Schwere des sehr bald einsetzenden Wundfiebers aufgefallen. An kleinste unbeachtet gebliebene Schürfungen der äußeren Haut oder der Schleimhäute schlossen sich schwerste tödliche Erkrankungen an. Die ungeahnten Fortschritte der bakteriologischen Ära in der Erkenntnis des Besonderen, was in diesen Fällen erfolgt war, ergaben dann, daß namentlich auch bei kutanen Stichverletzungen, ohne die Möglichkeit der Ausschwemmung der miteingedrungenen Erreger, die bedenklichsten spezifischen Erkrankungen sich an eine harmlose mechanische Schädigung anschließen konnten.

Für die Art und Weise, wie pathogene Erreger sich mit mechanischen Einwirkungen kombinieren können, sind drei verschiedene Möglichkeiten denkbar. Der einfachste Fall ist der, daß das die Verletzung setzende Instrument selbst Infektionskeime enthält und diese in den geschädigten Geweben abstreift, ja sie sogar in diese einreibt, was auch nach experimentellen Untersuchungen ein besonders ungünstiges Moment darstellt. Auch in den bekannten Experimenten von Garré²⁵⁾ erfolgte die Infektion an seinem mit Staphylokokkenkulturen bestrichenen Unterarm erst dann in Gestalt von Furunkeln, wenn ein mechanisches Einreiben der aufgestrichenen Kultur in die Haut hinzugefügt wurde. Besonders intensiv muß das mechanische Einreiben von auch nur wenigen Mikroorganismen in die durch das Trauma geschädigten Gewebe sein, wenn die mechanische Einimpfung durch Fremdkörper erfolgt, die für kürzere oder längere Zeit in der wenn auch kleinen Wunde verbleiben. Bekannte Beispiele der Art sind das Hineingelangen von bakterienhaltigen Kleiderfetzen in Schußwunden, die Entstehung des Wundstarrkrampfes durch Splitter, die Tetanusbacillen oder Sporen enthalten, usw. Offenbar geben die geschädigten Gewebe und das ergossene Blut einen guten Nährboden für die Ansiedlung von Mikroorganismen ab, ein Moment, auf das auch neuerdings wieder bei Operationen und in der Geburtshilfe (Zweifel) besonderer Wert gelegt wird. — Neben den pyogenen Eitererregern, einschließlich der Pneumokokken, die hauptsächlich für diesen Modus einer Infektion durch Trauma in Betracht kommen, können fast sämtliche spezifische Erreger durch mechanische, kleinste oder gröbere Wunden ihren Einzug in den Körper halten, ich nenne nur Rotz, Milzbrand, Pest, auch Diphtherie (neue Fälle von Ehrhardt), Aktinomykose (durch Getreidegrannen), Tuberkulose, Syphilis usw.

Als eine Art Modifikation dieses Infektionswegs wäre die auf vielfache Beispiele gestützte Beobachtung anzuführen, daß an sich aseptische Instrumente, z. B. ein einwandfrei desinfizierter Katheter, oder der ebenso exakt desinfizierte Finger, der event. sogar von einem sterilen Gummihandschuh

gedeckt ist, imstande sein können, Infektionskeime, die auf den betreffenden Schleimhäuten präexistieren, in die Schleimhaut unter Mitwirkung kleiner mechanischer Verletzungen einzureiben und so unter Umständen folgenschwere Infektionen auszulösen. Also auch hier sind wieder, vielleicht nicht so selten, kleine an sich unbedeutende Haut- oder Schleimhautverletzungen die Vorbedingung für schwere Infektionen, die ausgeblieben wären, ohne die an sich unerhebliche mechanische Noxe. Denn sehr virulente Keime, Streptokokken, Pneumokokken, Staphylokokken usw. vegetieren auch sonst auf den betreffenden Schleimhäuten (Rachenhöhle, Vagina, Harnröhre), ohne daß eine Infektion durch die alleinige Anwesenheit dieser Erreger bedingt ist. Für die Pathogenese des Puerperalfiebers kommen solche mechanische Momente besonders in Betracht, wo wieder Blutungen als guter Nährboden für die Vermehrung der Mikroorganismen eine Rolle spielen.

Andererseits ist aber auch zu betonen, daß für dieses Geschehen noch eine besondere Disposition der Gewebe gegeben sein muß, denn zahlreiche kleine Verletzungen, z. B. Bißwunden der Zunge, heilen gewöhnlich, trotz der reichlichen Bakterienflora der Mundhöhle, ohne schwere Infektion.

Ein anderer Weg, wie eine mechanische Verletzung den Ausbruch einer Infektion bedingen kann, ist die Schaffung eines *locus minoris resistentiae* für Bakterien, die zur Zeit der Verletzung zufällig in den Geweben vorhanden sind, oder im Blute kreisen. Die Annahme, daß, ohne augenblicklich eine schwere Erkrankung zu machen, Bakterien, die von den Tonsillen, vom Darm usw. in den Körper eindringen, gelegentlich in die Zirkulation geraten, muß jetzt wohl als eine beglaubigte Tatsache gelten. Und daß diese Bakterien, die an sich keine wesentliche Erkrankung machen, und von den Schutzkräften verschiedener Art des Serums und der Körperzellen unschädlich gemacht werden, wenn sie in traumatisch geschädigtes Gewebe, also in einen guten Nährboden geraten, schwere Erkrankungen, z. B. der Knochen, hervorrufen können, entspricht auch den klinischen und manchen experimentellen Erfahrungen. Ich erinnere nur an die bekannten Experimente von Orth und Wyssokowitsch²⁶⁾ über experimentelle Endocarditis, bei Staphylokokkeninjektion in die Blutbahn und mechanischer (auch durch Fremdkörper, Ribbert) Verletzung der Herzklappen, und die analogen Versuche von Lexer²⁷⁾ über künstliche Osteomyelitis, die in typischer Weise nach Setzung einer Knochenfraktur beim Kaninchen entstand, selbst, wenn nur abgeschwächte Bakterien zur vorgängigen Infektion verwendet wurden. Außer den Wundinfektionskrankheiten käme noch in Frage der Gelenkrheumatismus (vergl. Stern²⁸⁾), aber nach neueren Angaben z. B. noch Typhus (Osteomyelitis typhosa), Gonorrhöe und Syphilis. So führt König²⁹⁾, ebenso Nasse²⁹⁾ an, daß nach vorangegangenen Traumen gonorrhöische Gelenkerkrankungen erst zum Ausbruch gekommen sind. Namentlich hat auch Stolper³⁰⁾ sehr interessante, bisher weniger beachtete Beispiele derart aus dem Gebiete der Syphilis zusammengestellt. So waren z. B. bei einem Syphilitiker, der keine manifesten Krankheitserscheinungen mehr darbot, an den Stellen der Innenhand, wo er den Bergstock faßte, neue spezifische Eruptionen entstanden, unter dem Einfluß des mechanischen Druckes. Neuerdings mehren sich auch die Angaben darüber, daß im tertiären Stadium dieser Erkrankung durch traumatische Einwirkungen, z. B. an der Leber oder an den Knochen, Gummibildung ausgelöst worden sei. Auch für die, mit mehr oder weniger Sicherheit auf derselben ätiologischen Basis (sog. Para-

syphilis) beruhenden Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks (Tabes und Paralyse), ebenso der Arterien (Aneurysmen), sollen nach mehrfachen neueren Angaben (vergl. z. B. E. Meyer³⁰⁾) Traumen die auslösenden Momente für den Ausbruch der Erkrankung sein. Dagegen sind die Experimente, Tuberkulose an frakturierten Knochen nach vorangegangener Infektion von Bacillen in die Blutbahn zu erzeugen (Friedrich, Honsell), meist negativ ausgefallen.

Endlich kann in nicht seltenen Fällen das Trauma eine Infektion hervorrufen und als letzte auslösende Krankheitsursache wirken, indem es auf einen schon bestehenden Krankheitsherd trifft, der vielleicht schon im Abheilen begriffen war. Zahlreiche Beispiele dieser Art liegen vor, namentlich aus der Knochenpathologie, wo auch durch Einwirkung stumpfer Gewalt, z. B. auf die Wirbelsäule, schwere tuberkulöse Spondylitiden sich entwickelten. Die durch das Trauma gesetzte Gewebeläsion heilt nicht in der normalen Weise ab und es ergibt sich, daß eben eine spezifische, tuberkulöse Erkrankung hinzugetreten ist. Aber auch für die Entstehung oder das Aufflackern innerer Tuberkulose, der Lungen- und der Bronchialdrüsen, wird nach mehr oder weniger sicheren klinischen Beobachtungen die Möglichkeit eines Manifestwerdens einer bisher vollständig latenten Tuberkulose zugegeben werden müssen. Andere solche Beispiele, die sich leicht vermehren ließen, betreffen solche Vorkommnisse bei ausgeheilter Osteomyelitis, bei chronischer Appendicitis usw. Neben der direkten mechanischen Aufrührung eines solchen Herdes, Sprengung der die latenten Infektionserreger umfassenden Hülle, muß wieder die Schädigung der Körperzellen und ihre Angriffsfähigkeit für die freigewordenen Mikroorganismen als Erklärung herangezogen werden. — Einfacher ist der Zusammenhang zwischen Infektion und Ausbruch einer schweren Erkrankung, wenn das Trauma einen noch frischen Krankheitsherd trifft. Es handelt sich dann mehr um die plötzliche Verschlimmerung einer schon bestehenden Infektionskrankheit durch eine Gewalteinwirkung, wozu z. B. auch der Druck eines zu fest angelegten Verbandes gehört, der bei einer Phlegmone leicht Gangrän machen kann. Ebenso wird ein Stoß gegen das Abdomen einen Abszeß irgendwelcher Lokalisation zum Durchbruch in die freie Bauchhöhle bringen können, oder, wie ich das in mehreren Fällen beobachtet habe, kann sich an die Ausräumung tuberkulöser verkäster Halsdrüsen eine tödliche Miliartuberkulose anschließen, offenbar bedingt durch die mechanische Manipulation, die ein Einreiben (früher wurde der scharfe Löffel vielfach dazu benutzt) der Tuberkelbacillen in die eröffneten Venen ermöglichte.

III. Trauma und Geschwulstbildung.

Viel dunkler als der Zusammenhang von mechanischer Einwirkung und Infektion ist der zwischen Trauma und **Geschwulstbildung**. Das hängt naturgemäß zusammen mit unserer Unkenntnis über die Entstehung der Geschwülste überhaupt. Und auch abgesehen von diesem ungünstigen Umstand, ist die Beurteilung eines ursächlichen Zusammenhanges sehr schwierig, weil wir auch in den wissenschaftlichen Zusammenstellungen (z. B. Löwenthal, Ziegler³¹⁾, v. Hansemann)) über eine gewisse Willkür in der Beurteilung der einzelnen Fälle nicht hinauskommen. Zum mindesten muß doch eine plausible zeitliche und eine örtliche Koinzidenz gefordert werden zwischen

Trauma und echter Geschwulstbildung. Aber auch, wenn diese zutrifft, kann — namentlich das einmalige Trauma — höchstens als auslösendes Moment für die Entstehung eines Blastoms betrachtet werden, gleichgültig, welcher Theorie über die Entstehung der Geschwülste überhaupt man zuneigt. Wer einer parasitären Ätiologie das Wort redet, für den müßten die soeben ausgeführten Beziehungen zwischen Infektion und Trauma *mutatis mutandis* ebenfalls gelten. Als ausreichender primärer Reiz für die Entstehung einer Geschwulst kann ein Trauma nicht gelten. Die einfachste Art und Weise, wie man den Zusammenhang von Gewebsverletzung und Geschwulstbildung sich denken könnte, die durch Auswachsen der mechanisch verlagerten Zellen in die Tiefe, z. B. Epithelzellen, trifft nach der Beobachtung am Menschen und im Experiment nicht zu. Aus den in die Tiefe versenkten Epidermisstückchen wird keine echte Geschwulst, jedenfalls niemals ein Carcinom, sondern nur die interessanten kleinen traumatischen Epithelcysten, wie sie nach Verletzungen an den Fingern vorkommen (Reverdin, Garré, Wörz^{31a}), eigene Beobachtungen)). Dasselbe ergibt sich bei experimenteller Verlagerung (z. B. Schweninger, E. Kaufmann³²)). Es kann hier nicht der Ort sein, im einzelnen auf die Wertschätzung einzugehen, die die verschiedenen Geschwulsttheorien im Sinne ihrer Schulmeinung dem Trauma zuweisen. Nach der bekannten Cohnheimschen Anschauung von dem Zugrundeliegen versprengter Keime für die Entstehung der Geschwülste, könnte man sich die auslösende Bedeutung des Traumas wohl so vorstellen, daß durch die Hyperämie, welche durch das Trauma hervorgerufen wird, eine momentane, oder bei wiederholtem Trauma eine mehrmals gesteigerte Nahrungszufuhr zu dem gerade getroffenen, versprengten Zellenkomplex, das plötzliche Wachstum und Inerscheinungtreten des bisher latenten Keimes bedingen würde. Bei dem wiederholten Trauma käme noch die direkte Wirkung durch die noch zu besprechende chronische Reizung hinzu, welche als eigene besondere Geschwulsthypothese (Reiztheorie, R. Virchow) figurirt.

Noch eher würde die Auffassung von O. Israel³³) zu einer wesentlichen ätiologischen Bedeutung des Traumas passen, der in einer Art Hyperregeneration nach irgendwelcher primärer, also auch mechanischer Schädigung das Wesen der Geschwulstbildung sieht. — Neben dem einfachen Trauma aller Art werden namentlich auch die chronischen wiederholten mechanischen Reizwirkungen von Fremdkörpern für die Geschwulstentstehung herangezogen. Besonders die Gallensteine und Blasensteine werden dafür angeführt, oder daß Darmcarcinome solche Stelle des Darmkanals bevorzugen, wo eine starke mechanische Kotstagnation angenommen werden muß.

Von den einzelnen Geschwulstformen wird besonders häufig für die Gliome des Gehirns eine Erschütterung oder ein Stoß gegen den Kopf als Vorläufer der Symptome dieser Hirngeschwulst angegeben. Aber auch fast für alle anderen gutartigen und bösartigen Geschwülste zählt die überreiche Kasuistik Beispiele einer traumatischen Entstehung auf. Außer dem Carcinom, das wohl den größten Prozentsatz solcher Beziehungen aufweist, sind Fälle von Sarkom bemerkenswert, bei denen von guten Beobachtern das Einsetzen der bösartigen Geschwulst im direkten Anschluß an Knochenfrakturen beobachtet wurde. Auch von Ribbert³⁴) wurde ein solcher Fall genauer untersucht, wo genau an der Stelle der Fraktur die Geschwulst gewachsen war (sog. Callussarkome). Selbst maligne Teratome sah man in Erscheinung treten nach Traumen (Quetschung des Hodens).

Aber selbst in den meisten der ungesichteten Statistiken erreicht die Zahl der Geschwülste mit Trauma in der Anamnese nur wenige Prozente (Löwen-thal allerdings 44,7 Proz.) und die bei weitem überwiegende Zahl gutartiger wie bösartiger Geschwülste läßt einen Zusammenhang mit mechanischen Einwirkungen vermissen. Ebenso ist es durch vielfache Beispiele erwiesen, daß auch langdauernde schwächere oder stärkere mechanische Reizung allein nicht imstande ist, eine Geschwulst hervorzurufen. Ich erinnere in diesem Zusammenhang nur an das gewöhnliche Hühnerauge, ein typisches Beispiel für chronische mechanische Reizung, und gerade im Zusammenhang mit einem solchen *clavus* sind primäre bösartige Neubildungen meines Wissens nicht beobachtet worden.

IV. Andere Folgen mechanischer Einwirkung unter besonderen Bedingungen.

Wie durch das Hinzukommen von pflanzlichen Krankheitserregern, so erhält jede mechanische Einwirkung auf den Körper eine gesteigerte krankmachende Bedeutung, wenn auch andere, für die Körperkonstitution ungünstige Bedingungen vorliegen. Aber selbst Besonderheiten physiologischer Art im Augenblicke der mechanischen Gewalteinwirkung können die krankmachende Bedeutung des Traumas steigern. So wird ein Stoß gegen die Harnblasengegend verschiedene Bedeutung gewinnen, je nach dem Füllungszustande des Organs. Ein Stoß gegen die starkgefüllte Harnblase wird gelegentlich zur Ruptur führen, während die leere Harnblase einem ebenso schweren Trauma ausweichen kann. Der hochschwangere Uterus wird, namentlich an den stark verdünnten Stellen (unteres Uterinsegment), ganz anders reagieren auf mechanische Eingriffe als der Uterus im Ruhezustand.

Ebenso werden traumatische Einwirkungen auf die ersten Anlagen der sich entwickelnden Frucht besondere und eigenartige Folgen haben können. In diesem Zusammenhang sei erinnert an die interessanten Anstichversuche von Roux, Driesch u. a. über das Verhalten und das Schicksal der ersten Blastomeren bei mechanischer Zerstörung. Aber auch beim Menschen und in den späteren Wochen und Monaten der Entwicklung muß dem Trauma in Gestalt von Erschütterung oder Stoß gegen den umhüllenden Uterus eine erhebliche Bedeutung für das Zustandekommen von **Mißbildungen** zugeschrieben werden. Da das Trauma Zellkomplexe trifft, in denen die Anlage ganzer Organe schlummert, so muß deren Zerstörung unter Umständen das völlige Ausbleiben der Entwicklung dieser Teile zur Folge haben. Auch die aus einem solchen Trauma resultierenden Narbenstränge, z. B. amniotische Verwachsungen, müssen je nach ihrer Lokalisation besondere Ausfallserscheinungen machen.

Besonders aber werden **schon bestehende Krankheitsprozesse** die schädigende Wirkung eines sonst harmlosen Traumas wesentlich erhöhen. Nur an einige Beispiele sei hier erinnert. Eine unerhebliche Schnittwunde, eine Zahnextraktion kann bei einem an Hämophilie Leidenden eine tödliche Blutung hervorrufen infolge der abnormen Gerinnungsunfähigkeit des Blutes bei dieser Erkrankung. Beim Diabetes, der übrigens in seltenen Fällen auch auf rein traumatischer Basis nach Kopfverletzungen, Verletzungen des Pankreas zustande kommen kann (vergl. Kausch³⁵), ist bekannt, daß auch ein an sich unerhebliches Trauma der Ausgangspunkt schwerer Krankheitsprozesse sein kann, da bei diesen Kranken geringfügige Verletzungen, namentlich durch

das Hinzukommen bakterieller Infektion, der sie besonders leicht ausgesetzt sind, zu schweren Erkrankungen werden. Ebenso wird für den Ausbruch der diabetischen Gangrän gelegentlich ein Trauma angegeben. Ähnlich wie bei der diabetischen Gangrän wird auch bei der Arteriosklerose der peripheren Arterien ein Trauma als der Beginn des arteriosklerotischen Brandes erwähnt. Auch in anderer Weise kann eine mechanische Einwirkung auf verkalkte Gefäße besonders schwere Folgen nach sich ziehen. Für die Entstehung von Aneurysmen, auch solchen traumatischer Ursache, spielt eine vorher bestehende Arteriosklerose eine wichtige Rolle. Wenn beim Sturz aus erheblicher Höhe bei älteren Personen eine Abreißung von Herzklappen oder Rupturen der Aorta zustande kommen, so läßt sich häufig nachweisen, daß ohne die vorliegende Arteriosklerose und die dadurch bedingte Starrheit der Gefäßwand dies Ereignis wohl ausgeblieben wäre. Doch sind selbst bei starker Arterienverkalkung, wo es durch eine Verletzung zur wirklichen Fraktur gekommen war, andererseits auch echte Heilungen dieser Fraktur gesehen worden.

Überhaupt wird durch die senile Beschaffenheit der Gewebe jede Verletzung ein viel schwereres Ereignis bedeuten in seinen direkten und indirekten Folgen. Der ganze Wiederersatz, überhaupt die Reaktion des Körpers auf irgend welche Reize ist eine herabgesetzte; bei Knochenfrakturen bleibt unter Umständen eine wirkliche Callusbildung und eine definitive Heilung vollständig aus. — Von den Erkrankungen des Knochensystems sind die Rhachitis, die Osteomalacie, die Osteopsathyrosis, Osteogenesis imperfecta dadurch ausgezeichnet, daß Verletzungen in besonderer Weise auf die erkrankten Knochen in Gestalt von Verbiegungen, resp. Frakturen oft multipler Art bei geringfügigen Traumen einwirken. Natürlich werden auch Knochen, die maligne Geschwülste enthalten, leichter brechen als gesunde, und anscheinend spontane überraschende Frakturen bei geringfügigem Trauma erweisen sich als begründet in der vorgängigen blastomatösen Erkrankung der Knochen. — Eine Reihe von Erkrankungen wäre noch anzuführen (vgl. R. Stern³⁶⁾), bei denen mechanische Schädigungen wirkliche schwerere Krankheitsursachen werden (z. B. auch der Ausbruch des Delirium tremens nach erlittener Verletzung) oder eine erhebliche Verschlimmerung bedingen können, so bei Herz- und Lungenkrankheiten usw. Namentlich wären in diesem Zusammenhang nochmals Infektionskrankheiten, z. B. der Typhus, anzuführen, wo bei herabgekommenen Patienten selbst geringfügige Druckfalten des Betttuches schweren Decubitus herbeiführen können.

V. Folgen anhaltenden und wiederholten Druckes auf die Gewebe.

Einer kurzen besonderen Betrachtung bedarf die Wirkung anhaltender mechanischer Noxen. Zu diesen gehört vor allem **anhaltender oder öfters wiederholter Druck** auf die Gewebe (z. B. Reibung). Daß die Verhältnisse des Druckes auf das normale und krankhafte Wachstum der Gewebe auch im Innern des Körpers von der größten Bedeutung sind, wurde schon eingangs hervorgehoben. Je nach seiner Intensität und nach der Art seiner Wirkung kann er die verschiedensten Formen regressiver und progressiver Veränderungen hervorbringen. Viel häufiger kommen nach der tatsächlichen Beobachtung die ersteren für den Körper in Betracht. Da ist eine ganze Reihe von Vorgängen namhaft zu machen, bei denen im Innern

des Körpers der anhaltende Druck teils direkt, teils durch die Wirkung auf die Gefäße der verschiedenen Körperteile schwere Ernährungsstörungen in ihnen hervorruft. Der dauernde Druck einengender Kleidungsstücke, z. B. des Korsetts, des Leibriemens, fest anliegender Verbände, aber ebenso im Innern des Körpers der Druck, den wachsende Geschwülste, Ansammlungen von Flüssigkeit usw. auf die betroffenen Gewebe ausüben, führt zunächst zu einer Kompression der betroffenen Gewebe, wodurch ihre Ernährung, auch die osmotischen Vorgänge, leiden müssen. Die spezifischen Gewebszellen, Epithelien der Deckschichten und Drüsen, die Ganglienzellen werden dabei schon früher leiden, als die Binde-substanzen, Knorpel und Knochen. Aber auch die festesten Gewebe erfahren durch den dauernden mechanischen Druck Beeinträchtigungen, selbst wenn er so gering ist, wie der Wachstumsdruck der Pacchionischen Granulationen, die den festesten Knochen zur Atrophie bringen. Zuerst wird unter diesen Umständen das Protoplasma der Zellen vermindert, später auch der Kern, die ganze Zelle wird kleiner (einfache Atrophie) und event. auch ihre ganze Form dem Druck entsprechend geändert, wie z. B. bei der charakteristischen Abplattung der Leberzellen, wie sie so häufig unter dem Einfluß des chronischen Druckes entsteht, den die venöse Hyperämie auf sie ausübt. Allmählich aber kommt, je nach der Intensität der Weiterwirkung des dauernden Druckes, eine stärkere Dekomposition der Organzellen und Grundsubstanz zustande. Der Druckschwund äußert sich schließlich auch mikroskopisch durch die Nekrose der einzelnen Zellen nach event. vorgängiger Durchlaufung der verschiedenen Degenerationsformen (sog. degenerative Atrophie). — Welcher Anteil hierbei der Wirkung des Druckes auf die Gewebelemente direkt und welcher der Kompression der zugehörigen Gefäße zukommt, ist oft schwer abzuschätzen. Namentlich bei anhaltendem Druck auf solche kleine ernärende Arterien, die wirkliche Endarterien sind, oder wenigstens nur geringe Anastomosenverbindungen haben, werden sich allmählich die oben (S. 26) besprochenen Wirkungen hinzugesellen, deren erster Akt eine dauernde lokale Anämie ist, zu der sich bald die übrigen Folgen gesellen. Ebenso kann das Ungünstige der starken Behinderung des venösen Rückflusses hinzukommen, sowohl durch den Druck des gestauten Blutes auf die spezifischen Gewebelemente als durch die dadurch bedingte schlechte Ernährung mit kohlensäure-reichem Blute.

Im Gegensatz dazu treffen wir bei den verschiedensten Arten pathologischen Geschehens auch im Innern des Körpers, so bei der Regeneration, auf Beispiele, wo durch Aufhebung des Druckes, durch die Entspannung der Gewebe Wachstum ausgelöst wird.

Ribbert³⁷⁾ geht besonders weit, und wohl mit Recht, in der Heranziehung dieses Momentes für die Erklärung aller möglichen Wachstumsvorgänge, und postuliert sogar für die arterielle Hyperämie durch die Dehnung und Verlängerung der Gefäße eine entspannende und daher Wachstum auslösende Wirkung auf die zwischenliegenden Gewebe. Auch gröbere solche Beispiele, die freilich einer komplizierteren Auslegung zugänglich sind, werden für die Aufhebung der Druckwirkung als Ursache für krankhaftes Wachstum angeführt (z. B. Hyperostose der Schädelbasis bei Idioten (Chiari³⁸⁾).

Weigert³⁹⁾ hat in anderer Weise in jedem Fall einen cellulären Defekt als Wachstumsauslösung gefordert, während nach den Auseinandersetzungen von Ribbert das feine intracelluläre mechanische Moment der Entspannung als Druckherabsetzung schon als Wachstumsreiz genügt.

Damit kommen wir zu der oft ventilierten Frage, ob ein mechanischer chronischer Reiz direkt eine **Gewebswucherung** hervorrufen kann. Von den meisten wird wohl, Weigert (l. c.) folgend, angenommen, daß eine direkte formative Reizung der Zellen zur Vergrößerung nicht vorkommt. Aber die bei diesem Standpunkt anzunehmenden kleinsten mikroskopischen Zelldefekte sind im einzelnen Falle schwer zu erweisen, und was wir sehen, ist die Wucherung der Gewebe (Hypertrophie, Regeneration, entzündliche Wucherung). Wir stellen also als eine weitere Wirkung, namentlich gelinderen, häufiger wiederholten mechanischen Druckes, auch Gewebswucherung fest, vor allem an der Haut und an den Schleimhäuten. Aber auch die Intimawucherung bei Blutdruckerhöhung (Arteriosklerose), die Verdickung der Leberkapsel über der Schnürfurche und andere Beispiele können hier angeschlossen werden. Das geläufigste Beispiel dieser Art mechanischer Reizwirkung ist der einfache Clavus, das Hühnerauge, bei dem nur an den dem Druck exponierten Stellen eine starke Hypertrophie der Hornschicht der Zehenhaut zustande kommt. Inwieweit die durch die chronische Irritation hervorgerufene Hyperämie mit verantwortlich zu machen ist für diesen Effekt, ist schwer zu beurteilen. Die Schwielenbildung an den Händen, chronische, event. durch Fremdkörper unterstützte chronische mechanische Reizungen an anderen Körperregionen gehören in dasselbe Gebiet, z. B. das chronische wiederholte Trauma, wie es durch das Scheuern der Kleidungsstücke auf einen Prolapsus vaginae wirkt. An Schleimhäuten mit Zylinderepithel macht übrigens ein solcher chronischer Reiz mechanischer Art (z. B. in der Gallenblase bei Steinbildung) häufiger sog. Epidermisierung neben der einfachen Hypertrophie. Freilich ist auch bei diesen Vorgängen, namentlich wenn wirkliche Zeichen der Entzündung hinzukommen, zu erwägen, ob nicht zu der rein mechanischen Grundursache eine bakterielle, event. auch eine chemische Wirkung in chronischer Form hinzukommt.

VI. Formveränderung der Organe durch dauernden Druck.

Durch die gewebsabbauende Wirkung anhaltenden mechanischen Druckes können sich, wenn er lange Zeit anhält, sehr grobe Formveränderungen an den Organen einstellen, sowohl im Innern des Körpers, wie durch äußere Einwirkungen. In ersterer Hinsicht sei nur erinnert an die hochgradigen Mißgestaltungen, welche durch die kyphotischen und skoliotischen Verkrümmungen der Wirbelsäule die Organe der Brust- und Bauchhöhle erleiden infolge der Gestaltveränderung des Raumes, dem sie sich anpassen müssen, und infolge des Druckes, den sie durch die auf ihre Oberfläche sich einpressenden Knochenvorsprünge der Rippen und Wirbelsäule erleiden. Oder es sei erinnert an die tiefen Gruben, die durch den dauernden Druck eines Aneurysmas in der kompakten Substanz der Wirbelkörper ausgehöhlt werden können. Am häufigsten begegnen wir aber solchen groben Formveränderungen durch äußere anhaltende Druckwirkung, so in Gestalt der tiefen Schnürfurchen, welche in der verhältnismäßig weichen, plastisch leicht eindrückbaren Leber der Druck des Korsetts oder der indirekte Druck der Rippen eingräbt. Die tiefen queren Leberfurchen, die man so außerordentlich häufig findet, können in ihrem Grunde einen vollständigen Verlust des spezifischen Parenchyms aufweisen, so daß nur noch eine indifferente bindegewebliche Brücke bleibt. Und wenn auch dieser Substanzverlust nach den Experimenten von Pontick und v. Meister⁴⁰⁾ bei der starken Tendenz der Leber zur kompensatorischen

Hypertrophie sich zu einem großen Teile bald wieder ausgleichen wird, so bleiben die mechanischen krankmachenden Schädigungen doch immer noch wesentliche durch den Druck auf die Gefäße und die Behinderung des Gallenabflusses.

Wie bedeutende dauernde Formveränderungen durch gleichmäßigen Druck namentlich der wachsende Körper erleiden kann, zeigen z. B. auch die Veränderungen, die der kindliche Schädel und dementsprechend auch das Gehirn durch die in der Gegend von Toulouse gebräuchliche Bindenwicklung des Kopfes der Neugeborenen aufweist. Diese absichtliche, durch starke Umwicklung hervorgerufene Verbildung (auch als Makrocephalie bezeichnet, vergl. Marchand⁴¹⁾) wird zur Erzielung hoher Kopfform angewendet. Wo die drückende Binde wirkt, weicht der noch nachgiebige Knochen und, ihm folgend, die Gehirnmasse aus und das Wachstum wird an diesen Teilen hintangehalten, während das Wachstum nach der vom Drucke freien Richtung abgeleitet wird. — Ähnliche bleibende Verbildungen gleichfalls durch feste Wicklung werden erzielt durch die landesübliche Wicklung der Füße bei den Frauen in China. Die Verkürzung des Fußes von vorn nach hinten wird auch hier durch scharfe Bindenwicklung erzielt, die übrigens neben der gewünschten Wirkung auch oftmals, wie Velde⁴²⁾ angibt, schwere Drucknekrosen mit Geschwürsbildung und sekundärer Eiterung hervorrufen kann. Besonders an den Gelenkflächen, wo die stärkste Druckwirkung resultiert, ist der Abbau naturgemäß am stärksten (Hans Virchow⁴²⁾).

Weitere häufige dauernde Formveränderungen am Thorax und Skelett auf mechanischer Basis werden als Belastungsdeformitäten zusammengefaßt. Zu einem Teil handelt es sich direkt um traumatische Deformitäten im Gefolge von schlecht geheilten Frakturen oder Luxationen, denen zur Aufrechterhaltung der Funktion eine vollständig veränderte Statik folgen muß. Die Folgen für die Knochenstrukturen, die in Anbetracht ihrer funktionellen Zweckmäßigkeit von Roux⁴³⁾ mit gutem Grund als „funktionelle Anpassung“ bezeichnet werden, scheinen in einem gewissen Gegensatz zu stehen zu den eben besprochenen Beispielen der Wirkung des Druckes. Und J. Wolff⁴⁴⁾ hat sehr lebhaft gegen die Übertragung der Drucktheorie auf die Verhältnisse am Knochen angekämpft in seinem Transformationsgesetz der Knochen. Neben dem einfachen Druck kommt aber für diese Verhältnisse die funktionelle Inanspruchnahme sehr in Betracht. Nur wo im wachsenden Knochen bei der Funktion ein starker Gegendruck herrscht, da ist Hypertrophie und zweckmäßiger Aufbau der Knochenbälkchen zu konstatieren. Wo der Druck zu stark ist, da findet auch hier Knochenabbau statt an den Stellen stärksten Druckes, wie das auch Ribbert⁴⁵⁾ bei seinen Versuchen an der Schwanzwirbelsäule des Kaninchens feststellt.

Wie besonders der dauernde Druck auf den intrauterin wachsenden kindlichen Körper krankheitserregend wirken kann, ergeben die Beispiele des Klumpfußes, des Anpressens von Extremitäten an die Brust (Trichterbrust, vergl. z. B. Bystrow⁴⁶⁾), die Schnürwirkung der amniotischen Bänder, die bis zur Selbstamputation führen kann. Beim Klumpfuß wird die physiologische leichte Varusstellung durch den Mangel des Fruchtwassers (v. Volkmann) verstärkt und durch den dauernden Druck die bleibende Formveränderung und pathologische Stellung der einzelnen Knochen zu einander bedingt.

Ebenso wie der wirklich krankmachende andauernde Druck auf den sich entwickelnden Körper besonders wirksam sein muß, so sieht man bekannt-

lich auch schon sehr erhebliche Formveränderungen, übrigens ohne nachweisbaren Schaden für das Gehirn, entstehen durch den Druck, der durch den sich zusammenziehenden Uterus auf den kindlichen Kopf durch das Anpressen an die Beckenknochen ausgeübt wird, zumal bei engem Becken. Namentlich bei den ungünstigen Lagen des Kindskörpers, z. B. Gesichtslagen, können die Mißstaltungen des Kopfes erstaunlich hohe Grade erreichen. Im Laufe der späteren Entwicklung des Neugeborenen, wenn der Druck wegfällt, kann sich das Wachstum des Schädels bis auf geringe Spuren in die normalen Bahnen zurückleiten.

VII. Behinderung der Atmung und Zirkulation durch mechanische Einwirkung.

Auch der Häufigkeit nach (vergl. z. B. die statistische Übersicht von Puppe⁴⁷⁾) spielen die mechanischen Einwirkungen auf die **Atmung** und die **Zirkulation** als Krankheits- und namentlich als Todesursache eine erhebliche Rolle. Diese unter den klinischen Erscheinungen der Erstickung einsetzenden mechanischen Einwirkungen lassen sich rein äußerlich nach der Art des einengenden Werkzeugs rubrizieren in Kompression der Luftröhre durch Strangulation (Erhängen, Erdrosseln, Erwürgen, Verschüttung) und durch Fremdkörper, welche die Luftzufuhr abschneiden. Zu den letzteren würden gehören die unabsichtliche oder gewaltsame Ausfüllung der Mundhöhle oder des Kehlkopfes selbst mit Speiseteilen, mit Erde usw. Bei der mechanischen Einwirkung auf den Thorax kommen die verschiedensten Arten der Verunglückung: durch Sturz aus erheblicher Höhe, Überfahrenwerden, Verschüttung, durch Aufschlagen von festen schweren Körpern, in Betracht. — Sehr häufig kombinieren sich naturgemäß die Einwirkungen auf die Luftwege und auf die Zirkulation. Z. B. beim Erhängen und Erdrosseln wird nicht nur die Trachea in den Schnürring hereingezogen, sondern gleichzeitig die großen Gefäße des Halses, die die Ab- und Zufuhr des Blutes zum Zentralorgan besorgen (Wichtigkeit der Frage, ob die Vertebralis mit komprimiert ist), endlich auch noch die Nerven, besonders der Vagus, der die Atmung und die Zirkulation reguliert, und der Laryngeus superior, dessen Reizung Herzstillstand machen kann (Haberda u. Reiner⁴⁸⁾). Die krankhafte Schädigung oder der Tod kann also in letzter Linie ein Produkt dieser sämtlichen einzelnen Komponenten sein.⁴⁹⁾ Anatomisch stehen gewöhnlich im Vordergrund des Befundes die Zeichen der Erstickung, die in venöser Hyperämie der Lungen und Blutungen an den serösen Häuten sich manifestiert. Die klinischen Erscheinungen bestehen in Dyspnoe und Krämpfen, bis es zum Atmungsstillstand kommt. Dazu kommt eine erhebliche Steigerung des Blutdruckes, namentlich nach den Erfahrungen des Tierexperiments, als Symptom des Sauerstoffmangels. — Bei der reinen Kompression der großen Halsgefäße kommt als Hauptwirkung und Todesursache natürlich in erster Linie die Absperrung des arteriellen Blutes zum Gehirn in Betracht. Ob dabei schließlich die Lähmung des Atmungszentrums durch den Sauerstoffmangel oder die Kohlensäureintoxikation die letzte Todesursache ist, ist ja noch eine offene und vieldiskutierte Frage. Anatomisch finden sich in diesen Fällen im Gehirn oft multiple kleine Blutungen, die als Stauungsblutungen aufgefaßt werden müssen.

Auch die mechanischen Vorgänge bei der gewaltsamen Kompression des Thorax, wie sie bei der Verschüttung, bei Eisenbahnunfällen, bei Menschen, die in schweres Gedränge geraten usw. vorkommen, setzen sich zusammen aus einer direkten Beeinträchtigung der Atmungsprozesse und einer Einwirkung auf die Zirkulation. Durch den gleichmäßigen Druck von allen Seiten bei der Verschüttung wird die Ausdehnungsmöglichkeit des Thorax und der Gasaustausch verhindert; gleichzeitig aber kommen, namentlich im Gebiet der Cava superior, ausgedehnte **Stauungsblutungen** zur Beobachtung (Fälle von Orth-Braun, Borchardt, v. Recklinghausen, Milner⁵⁰) usw.), die durch einen besonderen Rückstoß des venösen Blutes in den Venen des Halses gedeutet werden müssen. Während bei diesem Vorgang ausgedehnteste Blutungen der Haut des Halses und am Thorax, auch in den zugehörigen Muskeln, beobachtet werden, wurden, wenigstens von Orth, in den zugehörigen Venengebieten des Gehirns keine entsprechenden Stauungsblutungen gefunden (dagegen positiver Befund von Ziemke l. c.). Milner meint, daß der Verschuß der Glottis als eine Art Gegenbewegung im Moment der Rumpfkompensation bei dem Mechanismus der Stauungsblutungen am Thorax eine wesentliche Rolle spielt. Im Gebiet der Cava inferior sind solche schweren Stauungserscheinungen, etwa durch Gewalteinwirkungen auf das Abdomen, weniger beobachtet worden. Das Fehlen von Klappen in den Kopf- und Halsvenen begünstigt offenbar die Wirkung der Stauung. Zu der Behinderung des venösen Rückflusses kommt noch hinzu eine Steigerung des arteriellen Blutdruckes (Sick⁵¹), Stern⁵²), die die Wirkung der Stauung noch steigert. Klinisch werden, wenn der exitus nicht sofort eintritt, wenn die Einwirkung also nur einige Stunden dauert, Krämpfe beobachtet, die auch später noch wiederkehren sollen, Sehstörungen (durch die Blutungen), Albuminurie usw. Für den Mechanismus und die Schwere der Behinderung des venösen Rückflusses kommt bei diesen absichtlichen oder unabsichtlichen Gewalteinwirkungen häufig noch als bedeutungsvoll hinzu ein Druck auf die Bauchorgane. Dadurch werden auch noch die Exkursionen des Zwerchfells behindert und der respiratorische Gaswechsel kann nur ganz kurze Augenblicke ohne Gefährdung des Lebens eine solche Kompression aushalten.

Kurzdauernde oder nicht vollständig umschnürende Kompression des Thorax kann als Folge nicht ganz selten zu einer Kontusionspneumonie führen (Litten⁵³), bei der aber der Mitwirkung der spezifischen Erreger, wie wir oben sahen, die Hauptrolle pathogenetisch neben dem Trauma zufällt.

VIII. Erkrankung durch Schwankungen (Kinetosen, Seekrankheit).

Zu den gewöhnlich nach dem Aufhören der äußeren Einwirkung ohne weiteren Schaden vorübergehenden Krankheitserscheinungen gehören die durch starke Schwankungen ausgelösten krankhaften Symptome. Die bekannteste dieser Art von Erkrankungen ist die **Seekrankheit** (Nausea). O. Rosenbach⁵⁴) rechnet zu diesen, von ihm als Kinetosen bezeichneten Zuständen auch die Schaukel- und Kreisbewegung, ebenso die Bewegung in senkrechter Richtung zur Horizontalebene, endlich die Rückwärtsbewegung und die schnelle Hemmung der Bewegung, resp. den schnellen Übergang vom Ruhezustand zur Bewegung. Rosenbach sieht das Wesen dieser Störungen in einer inneren

molekulären mechanischen Erschütterung der Körperzellen jeglicher Lokalisation. Er tritt mit dieser Auffassung den vielen lokalistischen Theorien gegenüber, die über das Wesen der Seekrankheit in der so überaus reichen Literatur niedergelegt sind. Wenn man auch von der rein psychischen Wirkung absieht (Immunität der Säuglinge), der eine gewisse Rolle bei dem ganzen Vorgang wohl nicht abzusprechen ist, so gehen doch die Meinungen über den Angriffspunkt der Schaukelbewegungen auf die Organe, die befallen erscheinen, sehr auseinander. Die einen erklären das Erbrechen durch direkte mechanische Erregung des Magens und seines Inhaltes, während Binz⁵⁵⁾ das Wesen der Erkrankung, im Einklang mit den klinischen Erscheinungen und ex juvantibus, auf eine Anämie des Gehirns zurückführt. Er schließt aus der im Beginn sich einstellenden Blässe des Gesichtes auf eine mangelnde Blutversorgung im Gebiete der Carotis interna. Eine Übereinstimmung im Blutgehalt der Carotis externa und interna wurde im Tierexperiment konstatiert. Die Schaukelbewegungen sollen nun einen Reiz ausüben durch Vermittelung des Sympathicus auf die Vasokonstriktoren, resp. sollen sie die Dilatoren lähmen. Wie indessen dieser Reiz wirkend zu denken ist, bleibt auch bei dieser Auffassung der Erkrankung nicht verständlich. Die meisten, die sich mit der Pathogenese der Nausea beschäftigt haben, heben naturgemäß die direkte traumatische Beeinflussung der Organe hervor, in welche sie den Angriffspunkt der Noxe verlegen (zerebrale, abdominale, Theorie des statischen Zentrums). Janowsky⁵⁶⁾ erklärt die Seekrankheit einfach für eine leichtere, sich wiederholende Gehirnerschütterung. Auch Weidlauer⁵⁶⁾ nähert sich einigermaßen den Anschauungen von Rosenbach, indem er die wiederholten Druckdifferenzen der flüssigen und weichen Elemente gegenüber den festeren für das Wesen der Erkrankung hält. Wie bei anderen traumatischen Erkrankungen geben auch bei der Seekrankheit besonders gewisse in der Ernährung oder in der Konstitution (Hysterie, Nervosität usw.) gegebene Momente eine Prädisposition zur Erkrankung, während bekanntlich, trotzdem sie der gleichen mechanischen Einwirkung ausgesetzt sind, gewisse Menschen auf diese gar nicht reagieren.

Literatur.

- 1) **Gussenbauer**, Die traumatischen Verletzungen. Deutsche Chirurgie. 1880.
R. Stern, Trauma als Krankheitsursache. Ergebnisse der Pathologie (Lubarsch-Ostertag). 3. Jahrgang.
Thiem, Handbuch der Unfallkrankheiten.
F. Lélars, Les agents mécaniques in: Traité de Pathologie générale (publ. par Bouchard). T. I. p. 515.
- 2) **Puppe**, Tod durch Trauma. Im Handbuch der gerichtl. Medizin (Schmidtman). 1907. II, 52.
- 2a) **F. Marchand**, Prozess der Wundheilung. Deutsche Chirurgie. Lief. XVI. 1901.
E. Lexer, Allgemeine Chirurgie. 1906. 2. Aufl., Stuttgart.
- 3) **P. v. Bruns**, Über die Wirkung der Bleispitzgeschosse. Beiträge z. klin. Chirurgie. XXI. 1898.
Kocher, Zur Lehre von den Schußwunden. Kassel 1895.
Küttner, Kriegschirurgische Erfahrungen usw. Brunssche Beiträge z. klin. Chirurgie. 1900. XXVIII.
- 4) **H. Fischer**, Über den Shok. v. Volkmannsche Sammlung klin. Vorträge. Nr. 20.
 — Über die Commotio cerebri. v. Volkmannsche Sammlung klin. Vorträge. Nr. 27.
- 5) Zitiert bei **Thoma**, Allgemeine Pathologie. Kapitel: Traumatische Erkrankungen. Stuttgart 1894. S. 21.

- 6) **H. Ribbert**, Fettembolie. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 26. S. 419.
- 6a) **Colley**, Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. 1896. XXXVI.
- 6b) **Wolf**, Luftembolie. Virchows Archiv. 1903. CLXXIV.
- 7) **Payr**, Zur Kenntnis und Erklärung des fettembolischen Todes nach orthopädischen Eingriffen und Verletzungen. Zeitschr. f. Orthopädie. 1900. VII.
- 8) **Lubarsch**, Allgemeine Pathologie. 1905. I. Teil.
- 9) **Verworn**, Die physiologische Bedeutung des Zellkerns. Pflügers Arch. LI, 1.
F. Marchand, Der Prozeß der Wundheilung. In der Deutschen Chirurgie. 1901.
- 10) **Hirsch u. Spalteholz**, Koronararterien und Herzmuskel. Deutsche med. Wochenschrift. 1907. Nr. 20.
- 11) **Tomaszewski**, Malum perforans pedis. Münch. med. Wochenschr. 1902.
- 11a) **Golz u. Ewald**, Hund mit verkürztem Rückenmark. Pflügers Archiv. 1896. LXIII.
- 12) vgl. **Cohnheim**, Vorles. über allg. Pathologie. Berlin 1882. Entzündung. S. 232.
- 13) **Ponfick**, Traumatische Pfortaderthrombose. Verh. der deutsch. Path. Gesell. VII. Jahrg.
- 14) **Heller**, Traumatische Pfortaderthrombose. Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft. 7. Jahrg.
- 15) l. c. Vgl. 9.
- 16) **Schnitzler u. C. Ewald**, Beitrag zur Kenntnis des aseptischen Fiebers. Langenbecks Archiv. 1896. LIII.
- 17) l. c. vgl. Lexer, allg. Chirurgie.
- 18) **Bethe u. Mönckeberg**, Deg. der Nervenfasern. Archiv f. mikroskop. Anatomie. 1899. LIV.
E. Neumann, Ältere und neuere Lehren über die Regeneration der Nerven. Virch. Arch. 1902. CLXXXIX, 209.
- 19) **Oppenheim**, Die traumatischen Neurosen. Berlin 1892.
Jolly, Traumatische Epilepsie. Charité-Annalen. 1895. XX.
v. Strümpell und Wernicke, Traumatische Neurosen. Kongress f. innere Medizin. 1893.
- 19a) **Siemerling**, Traumatische Geistesstörungen. Im Handbuch d. gerichtl. Medizin, herausgegeben von Schmidtmann, 1906. III, 36.
P. Stolper, Die Geistesstörungen infolge von Kopfverletzungen. Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Medizin. XIII. 1897.
Sachs u. Freund, Die Erkrankung des Nervensystems nach Unfällen. Berlin 1899.
- 20) **Schmaus-Sacki**, Vorlesungen über die pathologische Anatomie des Rückenmarks. Wiesbaden 1901.
- 21) **Grunert**, Regeneration des Gehirns. Arbeiten aus dem Pathol. Institut zu Tübingen. II. 1899.
- 22) **Borst**, Neue Experimente der Regeneration des Gehirns. Zieglers Beiträge. 1904; und Festschrift f. Rindfleisch 1903.
- 23) **P. Langerhans**, Traumatische Spätapoplexie. Berlin 1903.
- 24) **Léjars** l. c. S. 599.
- 25) **Garré**, Furunkel durch Staphylokokken. Fortschritte d. Med. Nr. 21. 1885. Nr. 3.
- 26) **Orth**, Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie.
Orth und Wyssokowitsch, Endokarditis. Virch. Arch. CIII. 1886.
Virchow, Traumaticismus und Infektion. Virch. Arch. CLXII. 1900.
- 27) **E. Lexer**, Osteomyelitisexperimente mit einem spontan beim Menschen vorkommenden Eitererreger. Langenbecks Arch. 1896. LII.
Ullmann, Beiträge zur Lehre von der Osteomyelitis acuta. Wien 1891.
- 28) **Stern** l. c.
- 29) **König**, Erkrankungen des Hüftgelenks. Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 3.
Nasse, Gonorrhoeische Gelenkserkrankung. Volkmanns Sammlung klin. Vorträge. Nr. 181.
- 30) **E. H. Meyer**, Syphilis und Trauma. Ärztl. Sachverständigen-Zeitung 1905.
Stolper, Trauma und Syphilis. Habilitationsschrift Berlin 1902.
- 30a) **Honsell**, Trauma und Gelenktuberkulose. Brunsche Beiträge 1900. XXVIII, 659.
Friedrich, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der chirurg. Tuberkulose. Deut. Zeitschr. f. Chirurgie. 1899. LIII, 512.
- 31) **H. Ribbert**, Geschwulstlehre. Bonn 1904.
M. Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902.

- Ziegler**, Münch. med. Wochenschr. Archiv f. klin. Chirurgie. 1899.
Löwenthal, Trauma und Geschwülste. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. 1906. LXXXI, 374.
- Kockel**, Über die traumatische Ätiologie einer Reihe verschiedenartiger Erkrankungen. Im Handbuch der gerichtlichen Medizin, herausg. von Schmidtman. I, 625.
- Ribbert**, Inwieweit können Neubildungen auf traumat. Einflüsse zurückgeführt werden? Ärztl. Sachverständ.-Zeitg. Nr. 19. 1898.
- 31 a) **Garré**, Traumatische Epithelcysten. Brunssche Beiträge. XI. 1894.
Wörz, Traumatische Epithelcysten. Brunssche Beiträge. 1897. XVIII, 753.
- 32) **E. Kaufmann**, Über Enkatarrahie von Epithel. Virchows Archiv. 1884. XCVII.
- 33) **O. Israel**, Die Probleme der Krebsätiologie. Archiv f. klinische Chirurgie. 1902. LXVII.
- 34) **H. Ribbert**, Geschwulstlehre. 1904. S. 224.
E. Ziegler, Allg. Pathologie. 9. Aufl. Jena 1905.
- 35) **Kausch**, Beiträge zum Diabetes in der Chirurgie. Verhandl. Ch. Kongress. Deut. Zeitschr. f. Chirurgie. 1904.
- 36) **Stern**, Über traumatische Entstehung innerer Krankheiten. 2. Aufl. 1907. Gustav Fischer.
- 37) **Ribbert**, Lehrbuch der allg. Pathologie. 2. Aufl. 1905. S. 311.
 — Über Umbildungen an Zellen und Geweben. Virchows Archiv. CLVII.
- 38) **Chiari**, Basale Schädelhyperostose bei Idioten. Verhandlgn. d. deutschen path. Gesellsch. 1900. II.
- 39) **Weigert**, Neue Fragestellungen der pathol. Anatomie. Deutsche med. Wochenschrift. 1896. Nr. 40.
Lücke, Über den angeborenen Klumpfuß. v. Volkmannsche Sammlg. klinischer Vorträge. Nr. 16.
H. Virchow, Weitere Mitteilungen über Füße von Chinesinnen. Zeitschr. f. Ethnologie. 37. Jahrg. 1905.
- 40) **Ponfick**, Zur Pathologie der Leber. Virchows Archiv. CXVIII u. CXIX.
v. Meister, Leberregeneration. Zieglers Beiträge. 1894. XV.
- 41) **Marchand**, Artikel Makrocephalie in Eulenburs Realencyklopädie. 3. Aufl. 1899.
- 42) **Hans Virchow**, Weitere Mitteilungen über Füße von Chinesinnen. Zeitschrift f. Ethnologie. 37. Jahrg. 1905. S. 546.
- 43) **Roux**, Transformation der Knochen. Berl. med. Wochenschr. 1893. S. 509 ff.
Roux, Gesammelte Abhandlungen über Entwicklungsmechanik der Organismen. Leipzig 1895.
J. Wolf, Gesetz der Transformation der Knochen. 1892.
Roux, Beiträge zur Morphologie der funktionellen Anpassung. Archiv f. Anatomie. 1885.
J. Riedinger, Wesen, Ursachen und Entstehung der Deformitäten. In Joachims-thal: Handbuch der orthopädischen Chirurgie. 1907.
- 44) **J. Wolf**, Die Lehre von der funktionellen Pathogenese der Deformitäten. Langenbecks Archiv. 1895. LVIII.
- 45) **Ribbert**, Über die Veränderungen der abnormen gekrümmten Schwanzwirbelsäule des Kaninchens. Archiv f. Entwicklungsmechanik. 1893. VI.
- 46) **P. Bystrow**, Über die angeborene Trichterbrust. Archiv f. Orthopädie. 1907. VI. Heft 1.
- 47) **Puppe**, Tod durch Trauma. Handbuch der gerichtlichen Medizin. (Schmidtman). 1907. II. 52.
- 48) **Haberda u. Reiner**, Todesursache bei Erhängten. Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Medizin. 1897. XIII.
- 49) **Langreuter**, Mechanische Verhältnisse der Strangulation. Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Medizin. 1886. XLV, 245.
- 50) **Ziemke**, Tod durch Erstickung. In Handbuch der gerichtl. Medizin. Herausgeg. von Schmidtman. 1907. II.
Riedinger, Commotio thoracica. Deutsche Chirurgie. Liefg. 42.
Ziemke in Schmidtman, Handbuch d. gerichtl. Med.: Tod durch Erstickung. II. 1907.

- v. Recklinghausen**, Deutsche med. Wochenschr. 1900. Vereinsbeil. S. 201.
R. Milner, Die sog. Stauungsblutungen infolge von Überdruck im Rumpf. Deut. Zeitschr. f. Chirurgie. 1905. **LXXXVI**, 85.
Braun, Rumpfkompensation. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. 1904. **LXXIV**.
Borchardt, Demonstration in der Berl. med. Gesellsch. 1904. Berl. klin. Wochenschrift. Nr. 25.
- 51) **P. Sick**, Stauungsblutungen durch Rumpfkompensation. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 1905. **LXXXII**, 595.
- 52) **R. Stern** l. c.
- 53) **Litten**, Kontusionspneumonie. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 13.
- 54) **v. Bergmann**, Verletzungen des Kopfes. Handbuch d. prakt. Chirurgie. **I**.
O. Rosenbach, Seekrankheit. Eulenburgs Realencyklopädie. 1899. **XXII**.
— Nausea in Nothnagels Handbuch der Pathologie.
Kocher, Hirnerschütterung in Nothnagels Handbuch der Pathologie.
Hitzig, Der Schwindel (Vertigo), Drehschwindel. Nothnagel. **XXII**, 5. 2. Hälfte.
Riese, Die Seekrankheit. Inaug.-Diss. Berlin 1888.
- 55) **Binz**, Über die Seekrankheit. Zentralbl. f. innere Med. 1903.
- 56) **Janowsky**, Seekrankheit. Sammlung klin. Vorträge v. Volkmann. 1902. Nr. 33.
Weidlauer, Neue Untersuchungen über die Seekrankheit. Wien 1902. Zit. nach Binz.
-

Kapitel II.

Die thermischen Krankheitsursachen.

Von Felix Marchand in Leipzig.

Der normale Ablauf der Lebensprozesse der Organismen ist an gewisse Temperaturgrenzen gebunden. Es ist bekannt, daß die Eigenwärme beim Menschen im normalen Zustande innerhalb einer sehr geringen Breite um 37° schwankt. Eine Überschreitung dieser Grenze nach aufwärts ist mit mehr oder weniger starken Störungen verbunden, schließlich mit dem Leben nicht vereinbar. Ebenso ist auch einer Verminderung der Eigenwärme eine Grenze gesetzt, doch sind die Schwankungen in dieser Richtung, innerhalb deren das Leben noch bestehen kann, weniger genau bestimmbar. Von diesen Schwankungen der Eigenwärme sind die Wirkungen einer Erhöhung oder Verminderung der Temperatur auf die einzelnen Gewebe des Körpers wohl zu unterscheiden, denn für die meisten Gewebe der Warmblüter ist die Breite der ertragbaren Temperaturschwankungen erheblich größer als für den Gesamtorganismus.

A. Die Hitze als Krankheitsursache.

Wir betrachten zunächst die Störungen durch abnorme Steigerung der Temperatur und zwar in erster Linie ihre lokalen Wirkungen auf die Gewebe; daran schließt sich die Erörterung der allgemeinen Folgen einer intensiven lokalen Hitzewirkung für den Gesamtorganismus, sodann die der Folgen einer Erhöhung der Eigenwärme durch äußere thermische Ursachen, während die Betrachtung des fieberhaften Zustandes im engeren Sinne einem besonderen Kapitel vorbehalten bleiben muß.

I. Widerstandsfähigkeit niederer Organismen gegen Hitze.

Im allgemeinen beschränken wir uns hier auf die Warmblüter, in erster Linie den Menschen; indes sind zum Vergleich auch die wechselwarmen Tiere und die Wirbellosen, sowie die niederen Organismen in ihrem Verhalten gegenüber hohen Temperaturen heranzuziehen.

Die Widerstandsfähigkeit der niederen Organismen gegenüber hohen Temperaturen, oder, mit anderen Worten, das ertragbare Temperaturmaximum ist sehr verschieden und keineswegs unter dem allgemeinen Gesichtspunkt der Gerinnung der Eiweißkörper durch Hitze zu beurteilen.

Bekannt ist die enorme Resistenz vieler Bakteriensporen gegenüber extremen Hitze-graden, besonders bei trockener Erhitzung (130 selbst 140° C), während bei feuchter Hitze

und ausreichend langer Dauer der Einwirkung die Siedetemperatur nicht ertragen wird. Die Vegetationsformen der Bakterien sind viel empfindlicher und gehen meist bei $50-70^{\circ}\text{C}$ zugrunde. Auch die Fähigkeit gewisser Algen, im Wasser von sehr hoher Temperatur zu vegetieren, hat seit lange die Aufmerksamkeit der Forscher (Humboldt, Ehrenberg, F. Cohn u. a.) auf sich gezogen, sie ist zuweilen überschätzt, dann auch wieder unterschätzt worden. Täuschungen können entstehen, indem die Temperatur einer heißen Quelle, in der lebende Algen wuchsen, bestimmt wurde, während sich bei genauer Untersuchung herausstellte, daß an der Stelle, wo die Algen tatsächlich noch vegetierten, die Temperatur erheblich geringer war. Indes ist nach neueren Erhebungen nicht zu bezweifeln, daß ein Wachstum gewisser an hohe Temperaturen angepaßter Algen noch bei $53-57^{\circ}\text{C}$ stattfindet. Ob bei höheren Temperaturen ($70-75^{\circ}\text{C}$) noch ein wirkliches Wachstum der im Wasser gefundenen Algen stattgehabt hat, ist nicht sicher (Pfeffer⁴), S. 88).

In bezug auf Einzelheiten verweise ich auf M. Schultze^{6a}), Hoppe-Seyler¹), Davenport²), Verworn³) (S. 304) und die ausführliche Darstellung von Pfeffer⁴).

Auch lebende Infusorien wurden in Wasser von $40-50$, selbst bis 60°C gefunden (Davenport, S. 224).

Freilebende Amöben (*A. limax*) nehmen bei 40° Kugelform an und sind starr; nach kurzer Einwirkung der hohen Temperatur erholen sie sich langsam, nach längerer Dauer nicht mehr (Verworn, S. 413).

II. Lokale Wirkungen hoher Temperaturen (Verbrennungen).

Sie entstehen durch direkte Einwirkung eines hoch temperierten Körpers (Erwärmung des umgebenden Mediums) oder durch strahlende Wärme auf die einzelnen lebenden Elemente oder die Gewebe des lebenden Körpers.

1. Direkte Einwirkung.

Das Zellprotoplasma der höheren Tiere stirbt bei Überschreitung des ertragbaren Temperaturmaximums ab, indem es seine Bewegungs- und Kontraktionsfähigkeit verliert und starr wird; es handelt sich dabei zunächst um einen Lähmungszustand (Verworn), den W. Kühne⁶) als „Wärmestarre“ bezeichnete. Das Temperaturmaximum ist aber nicht bei allen Wirbeltierklassen dasselbe, bei den Fischen und Amphibien im allgemeinen etwas niedriger als bei Säugetieren, bei diesen wieder etwas niedriger als bei Vögeln, deren Eigenwärme bekanntlich höher ist als die der Säugetiere. Auch können gewisse Differenzen bei den Zellen der verschiedenen Gewebe vorkommen, die indes noch nicht hinreichend erforscht sind. Die roten Blutkörperchen zeichnen sich vermöge ihrer eigentümlichen Struktur und Zusammensetzung durch ein, von dem der übrigen lebenden Elemente ganz abweichendes Verhalten aus. Ebenso haben auch die aus einer weiteren Umwandlung (Differenzierung) des Protoplasmas hervorgegangenen Gewebsteile (Muskelfasern, Nervenfasern, Bindegewebe usw.), je nach ihrem Bau und ihrer Zusammensetzung ein sehr verschiedenartiges Verhalten gegenüber der Hitze.

a) **Leukocyten.** Am augenfälligsten ist das Verhalten der einzelnen Zellen an den farblosen Blutkörperchen zu beobachten, die in dieser Beziehung am meisten den freilebenden Amöben entsprechen. Bei den menschlichen Leukocyten tritt nach Max Schultze⁶) die Wärmestarre ziemlich genau bei 50°C ein, nachdem bei Temperaturen von $45-46^{\circ}\text{C}$ noch lebhaftere Kontraktionen stattgefunden haben; bei stärkerer Erwärmung erstarrt die Zelle in der Form, die sie gerade angenommen hat; es treten dann hellere Hohlräume, Vakuolen, im Protoplasma auf, die auf beginnende Zersetzung durch Wasser-

aufnahme hindeuten. Bei länger dauernder Einwirkung kann die Abtötung schon bei $48-49^{\circ}$ stattfinden.

b) **Erythrocyten.** Bei den höchst eigentümlichen Veränderungen der roten Blutkörperchen durch Erhitzung kann man je nach dem Grade, zum Teil auch der Dauer der Einwirkung, drei verschiedene Phasen unterscheiden: 1. Die Gestaltveränderung mit fortschreitender Zertrümmerung, 2. die Lösung, 3. bei plötzlicher Einwirkung hoher Temperaturen die Koagulation.

Die morphologischen Veränderungen sind zuerst genauer von Max Schultze⁶⁾ beschrieben worden, nachdem bereits früher Klebs, A. Rollett und Beale Andeutungen über solche Veränderungen gemacht hatten (A. Rollett⁸⁾).

Erhitzt man frisch aus den Gefäßen entnommenes Blut auf dem Objektträger unter dem Mikroskop — entweder durch vorsichtige Erwärmung über der Flamme, oder, nach Max Schultze, mit Hilfe des heizbaren Objektives, oder nach Ranvier¹⁰⁾ durch einen heißen Metallstab, oder durch einen glühenden Platindraht, mit dem man das Deckglas des Blutpräparates an einer Stelle berührt, so sieht man zunächst unregelmäßige Einkerbungen auftreten; von den vorspringenden Teilen der Oberfläche schnüren sich kleine Kügelchen ab, von der Farbe des Blutkörperchens oder etwas heller, während der Rest des Körperchens kugelige Form und etwas dunklere Farbe, stärkeren Glanz annimmt. Andere Körperchen nehmen sofort die kugelige Form an, wieder andere zeigen unter Abschnürung einzelner Teile ganz unregelmäßige kolben-, flaschen- oder ringförmige Gestalten; feine glatte, oft etwas geschlängelte und in der Flüssigkeit hin- und herschwingende Fädchen treten aus den Blutkörperchen hervor, die an dem Ende ein kleines Kügelchen tragen oder perlschnurförmig mit solchen besetzt sind. Bei stärkerer Erhitzung nimmt die Zahl der abgeschnürten Kügelchen zu, die lebhafte Molekularbewegung zeigen, so daß schließlich an Stelle der normalen Erythrocyten nur noch glänzende Körperchen von verschiedener Größe sichtbar sind. Die Veränderungen treten in etwas verschiedenem Grade je nach der angewandten Temperatur und der Dauer der Einwirkung ein.

Nach Max Schultze⁶⁾ beginnt die Abschnürung beim menschlichen Blute bei 52° . Auch das Blut von Tieren (Kaninchen, Hund, Kalb, Meerschweinchen) verhielt sich ähnlich. Im Froschblut sollte die Veränderung, wenn auch in etwas geringerem Grade, schon bei 45° C, im Blute des Huhnes erst bei $53-54^{\circ}$ C eintreten (s. u.).

Ranvier gibt (irrtümlich) $56-57^{\circ}$ an, auch Rollett⁸⁾ nimmt (mit Berücksichtigung der Engelmannschen Korrektur der Wärmemessung auf dem Objektisch) als Temperatur, bei der die Veränderungen schnell eintreten, $56-60^{\circ}$ an. Albrecht¹²⁾ findet für den Beginn der Veränderung bei Kaninchenblut 51° C.

Nimmt man die Erwärmung des Blutes im Reagensglase im Wasserbad vor, so erhält man dieselben Veränderungen, aber bei der größeren Flüssigkeitsmenge ist bei kurzdauernder Einwirkung die Temperatur in den verschiedenen Flüssigkeitsschichten nicht gleichmäßig genug. Genauere Bestimmungen der Temperatur, bei der der Zerfall eintritt, lassen sich in der Weise machen, daß man einen frisch aus dem Finger entnommenen Blutstropfen in ein Kapillarröhrchen aufsaugt, das nach geeignetem Verschuß in genau temperiertes Wasser getaucht und darin eine bestimmte Zeit belassen wird.

Das Blut wird sodann auf Objektträger ausgeblasen, wobei das kleine Fibringerinnsel kaum störend ist, z. T. frisch untersucht, z. T. in der bekannten Weise vorsichtig aus-

gestrichen, nach dem Trocknen in Ätheralkohol fixiert und mit Eosin gefärbt. Man erhält dadurch bei einiger Vorsicht vollkommen in den natürlichen Verhältnissen fixierte Präparate, die als Vergleichsobjekte benutzbar sind. Man kann sich dann mit Hilfe starker Vergrößerungen von der außerordentlich großen Mannigfaltigkeit der Formen der kleinen Fragmente überzeugen, die in der Größe von kleinsten Pünktchen bis zu großen Kugeln wechseln; dazwischen aber feine kürzere und längere Fädchen, die an einem Ende in eine Kugel übergehen, kleine längliche Partikel und ganz unregelmäßige Körperchen. Sämtliche nehmen die Eosinfärbung an, wenn auch Unterschiede der Intensität vorkommen. Bei Erwärmung von kurzer Dauer (1—2 Min.) finden sich auch bei diesem Verfahren noch immer zahlreiche, wenig verkleinerte, kugelige Blutkörper zwischen den kleinen Fragmenten.

Ich erhielt nach 1—2 Minuten langer Erhitzung im Kapillarrohr ($\frac{1}{2}$ —1 mm) auf 48 und 49° C keine deutliche Veränderung, regelmäßige Scheibenform, Geldrollenbildung; bei 50° C dasselbe, einige Zackenformen, jedoch nicht mehr als gewöhnlich. Bei 50 $\frac{1}{2}$ ° viele Körperchen scheibenförmig, aber unregelmäßig geformt, reichliche Abschnürung kleiner Kügelchen.

Bei 51—51 $\frac{1}{2}$ Blutkörperchen kugelig, sehr starke Abschnürung von Kügelchen und Fädchen. Bei 52°, 53, 54, 55 derselbe Befund. Bei 56, 58 $\frac{1}{2}$ —59°, 60° und 62° im wesentlichen der gleiche Befund, sehr unregelmäßige Formen, Kügelchen, Fädchen, Kölbchen usw. Keine „Schatten“.

Bei 64 $\frac{1}{2}$ —65° (2 Min.) spärliche noch erkennbare Körperchen von unregelmäßiger Form, die Probe ist durchsichtig. Bei 67 $\frac{1}{2}$ —68° keine Körperchen mehr erkennbar, Lackfarbe.

Bei Erhitzung von 6—7 Minuten Dauer waren die Befunde im wesentlichen dieselben, jedoch gesteigert. Bei 48° gute Geldrollenbildung, keine Abschnürung; bei 49° Geldrollenbildung etwas unvollkommen, viele Körperchen haben etwas zackige und unregelmäßig faltige Formen; spärliche Mikrocyten, vereinzelte Abschnürungen. Bei 50° (6 Min.) sehr starke Zerklüftung, sehr unregelmäßige Formen, die meisten kugelig, kein einziges deutlich scheibenförmig, sehr zahlreiche kleine abgeschnürte Kügelchen. Bei 55° im ganzen derselbe Befund; bei 60° ebenso, keine „Schatten“. Bei 62° (7 Min.) Blutkörperchen größtenteils stark gequollen, lie und da einzelne kugelförmige Anhänge, jedoch kein Zerfall in Kügelchen. Bei 62—63° (6 Min.) sieht die Probe durchscheinend aus, die erhaltenen Blutkörperchen sind stark gequollen, etwas unregelmäßig, mit einzelnen kleinen Fortsätzen, zeigen jedoch keine Zerklüftung.

Bei 65° (3 Min.) nur noch sehr blasse, kugelige, gequollene Körperchen mit heller Mitte, aber sehr zart, offenbar in Lösung begriffen, viele nur noch schwach erkennbar; nach wenigen Minuten ist die Lösung vollständig.

Die Abschnürung und Zerklüftung beginnt also (beim menschlichen Blut) bei kurzdauernder Erhitzung auf 50—50 $\frac{1}{2}$ ° C und wird bei längerer Dauer bei 50° schon sehr erheblich*). Die Zerfallserscheinungen bleiben im ganzen dieselben bei Temperaturen bis zu 60 und selbst 62° bei kurzer Dauer.

Hämolyse. Von diesem Zerfall der Blutkörperchen in kleine Fragmente ist die Lösung, die Hämocytolyse oder Hämolyse zu unterscheiden, die erst bei höherer Temperatur eintritt. Die vorliegenden Temperaturbestimmungen haben aber sehr ungleichen Wert, da sehr viel auf die angewandte Methode, besonders auf die Blutmenge und die Zeit der Einwirkung ankommt. Rollett erwärmte z. B. 16—17 ccm Blut im Reagensglas 15—20 Min. lang, um lackfarbiges Blut zu erhalten; und fand dazu am besten Temperaturen über 60 und nicht über 64° C geeignet.

Nach Max Schultze beginnt die Lösung bei 60° C, nach Stewart⁷⁾ wird das Blut lackfarbig zwischen 60 und 62°, nach Rollett⁹⁾ (defibriniertes

*) Dabei ist zu bemerken, daß bei den letzteren Versuchen die Röhrchen mit geringem Luftraum beiderseits abgeschmolzen waren, was vielleicht geringen Einfluß auf die Temperatur im Innern hatte.

Schweineblut) zwischen 60 und 64°, nach Koeppe¹¹⁾ (dasselbe) zwischen 65 und 66°, bei Katzenblut bei 68° C, nach Albrecht¹²⁾ bei Kaninchenblut bei 62–64°.

Übrigens konnte sich Koeppe überzeugen, daß der „Schmelzpunkt“ keineswegs konstant ist, sondern unter dem Einfluß von verdünnten Säuren und Alkalien, sowie nach vorausgegangener längerer Äthernarkose sehr erheblich sinkt^{11a)}.

Helstedt¹⁴⁾ ist der Meinung, daß die Angaben Koeppe's sich auf einen so hohen Grad der Hämolyse beziehen, daß sie schon an einer deutlichen Farbenveränderung des Blutes erkannt werden kann. Das erwärmte defibrinierte Blut gesunder Menschen zeige nach der Zentrifugierung die Hämolyse bei viel geringerer Erwärmung, besonders das der Neugeborenen. Die beginnende Hämolyse trat ein: im Blute einer 25jährigen gesunden Frau, eines 30- und eines 36jährigen Mannes bei 52°, im Blute eines 1/2jährigen Knaben bei 50°, im Nabelschnurblut in zwei Fällen bei 48°, in einem dritten Falle bei 50°.

Leider ist nichts näheres über die Methode der Untersuchung, die Dauer der Erwärmung angeben; die mitgeteilten Zahlen würden den Temperaturen gleichkommen, bei denen der Zerfall der Blutkörperchen eintritt. Bei nachträglicher Aufbewahrung in der Wärme kann sich Lösung anschließen.)*

Burkhardt¹⁵⁾ fand, daß frisches defibriniertes Kaninchenblut im Thermostaten bei 50° C erhitzt, erst nach 10 Stunden rotgefärbtes Serum zeigte; nach 1/2 stündiger Erwärmung auf 55° fanden sich nach 1–2 Stunden Spuren von Hämolyse, stärkere nach 10 stündiger Aufbewahrung (im Eisschrank). Mikroskopisch waren zerfallene Erythrocyten sichtbar; ähnlich bei 60°. Nach 1/2 stündiger Erwärmung auf 65° war nach 2 stündiger Aufbewahrung im Thermostaten Hämolyse deutlich erkennbar, nach 14 stündiger Aufbewahrung in der Kälte fast vollständig. Diese Angaben lassen noch kein sicheres Urteil zu.

Frisches (defibriniertes) Hundeblut zeigte bei Erhitzung im Reagensglas bei 50° meist gut erhaltene Scheibenform, eine Anzahl kugelig kleiner Körperchen und beginnende Abschnürung, bei 51 und 51 1/2° zahlreiche unregelmäßige Formen mit Abschnürung kleiner Kügelchen, von 52°–60° nur kugelige Körperchen mit sehr starker Abschnürung und Zerklüftung in kleine Kügelchen von ungleicher Größe. Bei 65° war das Blut vollständig lackfarbig, enthielt nur noch vereinzelte blasse Körperchen und kristallisierte beim Verdunsten.

Beim Zentrifugieren nach 24 stündiger Aufbewahrung im kühlen Raum ergaben alle Proben (ebenso aber auch eine nicht erwärmte Kontrollprobe) deutlich rotgefärbtes Serum, dunkler rot war dasselbe bei Probe 53°, Probe 58° zeigte beginnende, Probe 60° ausgebildete Lackfarbe. Für die Bestimmung der Hämolyse sind diese Proben nicht verwertbar.

Eine Anzahl Untersuchungen wurde an dem 12–24 Stunden nach dem Tode in kalter Jahreszeit nach gut erhaltenem Blute menschlicher Leichen gemacht. Es wurde hauptsächlich sehr dünnflüssiges hydrämisches Blut benutzt, welches beim Absetzen in der Kälte etwa 2/3 oder die Hälfte des Volumen klares blaßgelbliches Serum lieferte. Die Proben wurden im Reagensglas im Wasserbad, das die entsprechende Temperatur hatte, erwärmt, sofort nach der Erreichung des gewünschten Wärmegrades (die Thermometerkugel tauchte in das Blut) entfernt und in einen kühlen Raum gestellt. Von jeder der 2 Blutsorten wurden meist 10–12 Proben, von je 1–2° Differenz, gemacht,

*) Überdies konnten wir feststellen, daß durch das Defibrinieren (an Kaninchen- und Hundeblut) mit Glaskugeln bereits deutliche Rotfärbung des Serum infolge von Zertrümmerung einer Anzahl von Blutkörperchen eintritt (siehe auch Meltzer).

die in einigen Fällen am folgenden Tage (eine sogar nach 3 Tagen) wiederholt wurden, da sich die Blutkörperchen noch gut erhalten zeigten und das Serum blaßgelblich gefärbt blieb. Im allgemeinen zeigte sich ziemlich übereinstimmend bei allen vier Blutarten bei 50° C noch Geldrollenbildung, aber beginnende kugelige Quellung und Beginn der Abschnürung kleiner Kügelchen; bei 51—52° war sowohl die Quellung als die Abschnürung von Kügelchen stärker, doch nicht in allen Proben gleichmäßig. Beide Veränderungen hielten, mehr oder weniger zunehmend, an bis 56, 57, sogar 58°, ohne daß mikroskopisch deutliche Lösung roter Blutkörperchen nachweisbar war. Dies war deutlich erst bei 62° der Fall, während das Blut gleichzeitig beginnende Lackfarbe, dunklere Färbung des Schaumes zeigte.

Vollständige Hämolyse mit ausgesprochener Lackfarbe trat gewöhnlich erst bei 64° C ein, in einem Falle (bei schwerer Oligämie nach Nasenbluten) bei 62°. Nach Erwärmung auf 54° war das Serum, sogar nach 3tägigem Stehen in kühler Temperatur, noch fast rein blaßgelblich, mit schwachem rötlichem Schimmer an der Oberfläche; in einer zweiten Probe nach Erwärmung auf 54° nach 24 Stunden blaßgelblich, nach Erwärmung auf 56° deutlich rotgelb, nach Erwärmung auf 58° trübe hellrot, auf 60° dunkelrot. Bei Erwärmung auf 68° wurde das Blut (in einer Probe) dunkel, kirschsaftähnlich und dickflüssig. In vielen Proben zeigten die Blutkörperchen bei Erhitzung von 52—58 oder selbst 60°, also bis zum Eintritt der Lösung, relativ geringe Zerfallserscheinungen, was vielleicht von einer etwas stärkeren Wasseraufnahme nach dem Tode herrührt.

Wenn auch das Leichenblut zur exakten Bestimmung der Hämolyse nicht geeignet ist, so zeigen doch die Versuche eine überraschende Widerstandsfähigkeit der Blutkörperchen.

Bei stärkerer Erhitzung des Blutes tritt **Koagulation der Eiweißkörper** des Blutplasmas, zugleich aber auch der roten Blutkörperchen ein. Das Verhalten der letzteren bei höherer Temperatur kann man leicht beobachten, indem man das Deckglas über einem frischen Blutpräparat an einer Stelle mit einem erhitzten Platindraht berührt. An dieser Stelle bildet sich sofort ein trüber Fleck, in dessen Bereich die roten Blutkörperchen teils homogene, rundliche Klümpchen, teils eckige, halbmondförmige, unregelmäßige Schollen bilden, die nicht selten von einem feinen Saume umschlossen sind. Die durch Koagulation unlöslich gewordenen Blutkörperchen sind teilweise schlackenähnlich miteinander verschmolzen. Den Rand des kleinen trüben Fleckes bildet eine schmale Zone, in der die Blutkörperchen feine Ringe mit kleinen glänzenden, bräunlichen Körperchen erkennen lassen. Darauf folgt eine breitere Zone, in der die Körperchen gequollen, blaß und kugelig sind und sich bald vollkommen lösen (Zone der Hämolyse). Daran schließt sich eine Zone von körnig zerfallenen Blutkörperchen, die peripherisch in die normalen Körperchen übergehen. Es lassen sich hier also die Folgen der allmählich abnehmenden Hitzewirkung unmittelbar nebeneinander übersehen.

Die Lösung der Blutkörperchen unter der plötzlichen Einwirkung der hohen Temperatur tritt offenbar ein, bevor die Blutkörperchen Zeit haben, in kleine Partikel zu zerfallen; sie werden sofort kugelig, aber sehr zart und lösen sich schnell auf, wobei anfangs noch schwache „Schatten“ sichtbar bleiben. Wo die Temperatur weniger hoch ist, tritt die Zerklüftung ein. Dasselbe Verhalten ergibt sich aus den vorhergehenden Versuchen. Jedenfalls tritt bei kurzdauernder Einwirkung mäßiger Hitzegrade (50—60°) noch keine Hämolyse ein, obwohl die Körperchen in Trümmer zerfallen. Indes schließt sich bei längerer Dauer der Erhitzung, und wie es scheint, auch bei geringer Wärme, Lösung der Zerfallspartikel an. Der Zerfall in einzelne Bruchstücke und die Lösung sind jedenfalls zwei ganz verschiedene Vorgänge.

Das Verhalten der roten Blutkörperchen bei der Erhitzung unterscheidet sich demnach sehr wesentlich von dem der protoplasmatischen Elemente, eine

Folge ihrer ganz eigenartigen Struktur und ihres physikalisch-chemischen Verhaltens. Die Formveränderungen bei der Erhitzung erinnern an die einer fettartigen Substanz in einem wässrigen Medium. Augenscheinlich tritt durch die Erhitzung eine Änderung der Oberflächenspannung ein, die ein Hervortreten der Substanz über die Oberfläche zur Folge hat. Das tatsächliche Vorhandensein einer fettartigen Schicht ist in neuerer Zeit mehrfach angenommen worden (Koeppel¹¹), Albrecht¹²), Weidenreich¹⁶)). Albrecht erklärt das Zustandekommen der vielgestaltigen Formveränderungen durch das Abschmelzen dieser fettartigen (Lecithin?) Schicht von der Oberfläche, so daß die zurückbleibenden kugeligen Körper von dieser Schicht entblößt sind. Diese Annahme kann schon aus dem Grunde nicht zutreffen, weil der Prozeß der Abschnürung und Zerklüftung immer in derselben Weise weiter geht und immer gleichartige Körperchen liefert, die sich gleichmäßig mit Eosin färben, was auf ihrem Hämoglobingehalt beruht. Wahrscheinlicher ist, daß die „lipoiden Substanz“ (Overton) das Blutkörperchen gleichmäßig durchsetzt, wobei sie wohl eine dichtere Randschicht bilden kann.

Ranvier¹⁰) hat bereits darauf hingewiesen, daß die Kügelchen nicht bloß aus Hämoglobin bestehen, sondern auch „Stroma“ enthalten, also alle Bestandteile des Blutkörperchens, ferner macht er darauf aufmerksam, daß auch bei der mechanischen Zertrümmerung die Teilchen die Neigung haben, Kugelform anzunehmen. Freilich kommen auch sehr viele andere Formen vor. Anscheinend bestehen sie aus der ganzen Substanz der Körperchen.

Auch die Anschauung, daß die abgeschnürten Kügelchen entsprechend der Auffassung von der Blutplättchenbildung aus Erythrocyten (Arnold¹⁷), Schwalbe¹⁸), Weidenreich u. a.) wenigstens teilweise identisch mit Blutplättchen sein sollen (Welti⁶²), Albrecht¹²)), halte ich durchaus nicht für zutreffend, da sie ein total anderes Verhalten zeigen als diese. Dagegen spricht schon die vollständige Auflösung der Kügelchen bei Wasserzusatz sogar unter Bildung von „Schatten“ (Weidenreich¹⁶). Doch kann auf diese Frage hier nicht eingegangen werden.

Die Lösung der Blutkörperchen wird durch Koeppel¹¹) durch eine Schmelzung der Oberflächenschicht erklärt; er bezeichnet daher die Temperatur, bei der die Lösung eintritt, als „Schmelzpunkt“. Dagegen läßt sich einwenden, daß eine wirkliche „Schmelzung“, zunehmende Erweichung und Verflüssigung nicht vorliegt. Es macht vielmehr den Eindruck, daß bei einer bestimmten Erhöhung der Temperatur (vielleicht auch bei längerer Einwirkung einer geringeren Wärme) eine so starke Veränderung der Substanz der Erythrocyten eintritt, daß eine Quellung durch Flüssigkeitsaufnahme erfolgt (ähnlich wie bei Einwirkung von Wasser). Wenn es sich um eine einfache Schmelzung durch Hitze handelt, so wäre es nicht gut möglich, daß bei noch höherer Temperatur ein Erstarren durch Koagulierung eintrete (nach Koeppel^{11a}) tritt Koagulation bei 70° C ein). Albrecht nimmt an, daß die Lösung durch die Schmelzung einer zweiten fettartigen Substanz (bei höherer Temperatur) zustande kommt.

Nachträglicher Zusatz. Neuerdings untersuchte O. Gros^{18a}) das Auftreten der Lackfarbe in Blutkörperchensuspensionen (meist in 1,42% Natriumsulfatlösung) in der Wärme mit Hilfe einer sehr exakten Methode. Von großem Einfluß ist außer der Temperatur die Zeit der Einwirkung; bei 59° C wurde Kaninchenblut in 19,5' lackfarben, bei 56° erst in 48'. Auch die Konzentration des Blutes und der Mischflüssigkeit war von Einfluß,

ferner der Kohlensäuregehalt (verzögernd), schwacher Salzsäurezusatz (ebenso), während schon ein sehr geringer Zusatz von Natronlauge stark beschleunigend wirkte. Die morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen hat G. nicht berücksichtigt, sondern nur die Auflösung.

Die gleiche Veränderung wie an den Blutkörperchen außerhalb der Gefäße tritt ebenso auch im zirkulierenden Blut des lebenden Tieres oder Menschen bei hinreichend intensiver Hitzwirkung ein (s. darüber unten).

Es ist einleuchtend, daß diese „Wärme-Hämolyse“ der roten Blutkörperchen lediglich auf einer Veränderung der physikalischen Verhältnisse beruht, daß also eine Wirkung etwaiger Hämolsine dabei nicht in Betracht kommt.

Die roten Blutkörperchen des Frosches verhalten sich ganz anders gegen Erwärmung als die der Säugetiere; Abschnürung von Kügelchen und Zerklüftung findet nicht statt. Bei geringer Erwärmung (50–55° C) verändern die Erythrocyten ihre Form, quellen und werden zugespitzt oder zitronen-, eiförmig; bei etwas höherer Temperatur (57½–60°) werden sie kugelig, wobei der Kern anfangs undeutlich wird; dann tritt er unter Entfärbung der Körperchen stärker hervor, von einer oft farblosen Hülle umgeben; bei stärkerer Erhitzung (64°) sind die Körperchen vollkommen kreisrund, durch blasse gelbliche Körnchen um den deutlich hervortretenden Kern granuliert und von einer feinen Grenzlinie (Membran) umsäumt; endlich so stark bräunlich granuliert, daß der Kern ganz verdeckt ist. Dabei ist zugleich das Eiweiß des Plasmas körnig gefällt. Berührt man das Deckglas des Blutpräparates mit einem erhitzten Glasstab, so sieht man in der Mitte der Stelle einen rundlichen trüben Fleck, die der Koagulation entspricht, während am Rande die kugeligen, dann die unregelmäßig eckigen gequollenen Formen folgen. Augenscheinlich ist die Widerstandsfähigkeit der Randzone (Membran) sehr viel größer als bei Warmblütern.

c) **Wirkung auf die Gefäße. Gefäßlose Gewebe.** Das Verhalten gefäßloser Teile unter der Einwirkung der Hitze ist oft untersucht worden, besonders mit Rücksicht auf die Entzündungslehre. Die Veränderungen der Zellen sind selbstverständlich analog denen der isolierten Elemente; die Zwischensubstanzen können sich je nach ihrer Struktur und dem Grade der Verbrennung verschieden verhalten. Nach der älteren, besonders durch Virchow vertretenen Ansicht gehört die Hitze zu denjenigen Reizen, die die Zellen zu einer vermehrten Tätigkeit anregen. Dies ist, wie bekannt, nur insofern richtig, als die Wärme ein notwendiges und kräftiges Reizmittel für die normale Funktion und die Ernährung darstellt, aber nur so lange, als das Temperaturoptimum nicht überschritten ist. Die über das Maximum (ca. 50° C) gesteigerte Einwirkung hat unter allen Umständen das Absterben der zelligen Elemente, Erstarrung und Vakuolisierung, bei stärkerer Einwirkung Schrumpfung und Zerfall der Zellen zur Folge. Diese Veränderungen beobachtet man bei Applikation eines heißen Körpers auf die Hornhaut und den hyalinen Knorpel.

Gefäßhaltige Gewebe. Am genauesten bekannt, weil am häufigsten und am leichtesten zu beobachten, sind die äußerlich sichtbaren Folgen der lokalen Hitzwirkung (Verbrennung) an der Haut und den äußeren Weichteilen. Man pflegt diese Folgen je nach ihrer Intensität Verbrennung ersten Grades (Rötung), zweiten Grades (Blasenbildung), und dritten Grades (Verschorfung) zu unterscheiden, doch ist diese Unterscheidung eine mehr äußerliche, unwesentliche.

Bei der Einwirkung der Hitze auf gefäßhaltige Teile sind zwei Reihen von Erscheinungen zu trennen: 1. Die direkte Wirkung auf die zunächst be-

troffenen Gewebe, 2. die Wirkung auf die Gefäße, die ihrerseits entweder eine direkte oder eine indirekte sein kann.

Wie bekannt, hat die Wärme Erweiterung der Gefäße, stärkere Erhitzung Verengung durch Kontraktion zur Folge.

Die Gefäßerweiterung bei Temperatursteigerungen, die noch nicht auf die tieferen Gewebeschichten einwirken, kann man schwerlich als direkte Folge der Erwärmung betrachten, sondern als Folge einer reflektorischen Einwirkung auf die Gefäßnerven. Werden die feinen Nervenendigungen der Epidermis und Cutis durch die Erhitzung gereizt und geschädigt, so schließt sich sofort Rötung durch Gefäßerweiterung an. Diese kann bei leichten Einwirkungen bald vorübergehen, während sich bei höheren Graden als Folgezustände gesteigerte Durchlässigkeit, Transsudation und alle weiteren Erscheinungen der Entzündung anschließen. Daß die Gefäßerweiterung auf reflektorischem Wege zustande kommt, ergibt sich schon daraus, daß sie sich weit über das der Hitze direkt ausgesetzte Gebiet ausdehnt und beispielsweise am Kaninchenohr in sehr kurzer Zeit auch auf die großen Gefäßstämme an der Basis erstreckt. Gesteigert wird die Erweiterung durch Lähmung der Vasomotoren, z. B. Durchschneidung des N. sympathicus bei Verbrennung des Ohres.

Bei der direkten Einwirkung hoher Temperaturen auf die Gefäße verhält sich die Gefäßwand selbstverständlich wie andere Gewebe; das Blut erleidet die gleichen Veränderungen, wie außerhalb der Gefäße, sobald die Hitze intensiv genug ist, um auf das strömende Blut einzuwirken. Bei sehr starker Steigerung tritt Koagulation der Blutsäule, Gerinnung (Ausfällung der Eiweißkörper) des Plasmas und der roten Blutkörperchen ein. Hiervon zu unterscheiden ist die einfache Stase des Blutes in den erweiterten Gefäßen, die sich an die Erweiterung anschließen und bei vorhandener Wandveränderung in Thrombose übergehen kann.

Das Verhalten der Gefäße beherrscht das ganze Bild der Verbrennung in dem Maße, daß man lange Zeit die ganze Reihe der Folgezustände der Hitzewirkung ausschließlich von diesem Gesichtspunkte aus zu erklären versucht hat.

Samuel¹⁹⁾ fand bei seinen Versuchen am Kaninchenohr, daß warmes Wasser von 50–66° C bei kurzer Applikation unbedeutende, auch bei 5 Minuten langer Einwirkung kaum stärkere Entzündung zur Folge hatte; Wasser von 56° bis 52,5° C bewirkte Rötung und blasige Abhebung der Epidermis; in den kleinen Venen und den Kapillaren trat völliger Blutstillstand ein; nach Entfernung der Blase trocknete die Cutis ein. Bei Wasser von 62,5 bis 75° C war Gerinnung des Blutes in den stark erweiterten Gefäßen, später Schrumpfung und Abstoßung des Teiles die Folge; nach einer fünf Minuten lang dauernden Einwirkung von Wasser von 87° C wurden die Gefäße eng und blutleer, das Ohr pergamentartig trocken und geschrumpft. In allen Fällen, wo die Stase nicht gelöst wurde, trat Nekrose ein. Samuel²⁰⁾ konnte ferner feststellen, daß die Widerstandsfähigkeit gegen die Verbrühung durch vorangegangene Arterienligatur sehr herabgesetzt und die Nekrose vollständiger wurde. Cohnheim²¹⁾ ging von der Erwägung aus, daß die Gewebe durch das durchströmende Blut gegen die tiefer greifende Einwirkung der Hitze geschützt seien; er sperrte daher die Blutzufuhr durch Umschnürung des Ohres an der Basis während der Einwirkung des heißen Wassers ab. Nach Lösung der Umschnürung trat alsbald starke Ausdehnung

der Gefäße ein, die nach Anwendung einer Temperatur von 45° , selbst von 49° C bald ohne weitere Folgen vorüberging. Bei 50° C sind die Nachwirkungen schwerer, bei 52° kommen partielle Nekrosen vor, die bei 53° niemals fehlen und bei höheren Temperaturen bis 60° immer ausgedehnter werden. Niemand werde, sagt Cohnheim, den Grund aller dieser Erscheinungen in etwas anderem suchen, als in den Gefäßen, denen gegenüber „sich keinerlei Deutung aufstellen lasse, die auf andere Gewebsteile als die Gefäße rekurrierte“ (l. c. S. 59).

Gegenüber dieser Auffassung behauptete Hüter²²⁾, daß die Hitze an sich überhaupt keine Entzündung hervorrufe, daß die Erscheinungen der Rötung, selbst der Blasenbildung lediglich Folgen der „thermischen“ Zirkulationsstörung seien, daß dagegen eigentliche Entzündungs-Erscheinungen (mit Eiterung) stets durch nachträgliches Eindringen von „Monaden“ hervorgerufen werden; Hüter ging so weit, auch dem Glüheisen (glühendem Metalldraht) eine entzündungserregende Wirkung abzusprechen, wie die Versuche Hallbauers²³⁾ beweisen sollten. Die Unrichtigkeit dieser Ansicht ist längst erkannt worden, ebenso aber auch die Richtigkeit der Behauptung, daß eiterige Prozesse durch die Verbrennung ohne Mitwirkung von Mikroorganismen nicht hervorgerufen werden.

Auf der anderen Seite ist gegenüber der Anschauung Cohnheims hervorzuheben, daß die Wirkung der Hitze auf die **Gewebelemente**, zunächst die der Epidermis, genau dieselbe ist, wie auf isolierte Zellen und gefäßlose Gewebe, daß also die unmittelbare Folge einer Erhitzung über 50° das Absterben sein muß. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es zu einer Erhitzung der tieferen Gewebsschichten einer etwas längeren Einwirkung bedarf, denn abgesehen von der schon von Cohnheim berücksichtigten abkühlenden Wirkung des zirkulierenden Blutes kommt die schützende Wirkung der Hornschicht in Betracht, die freilich bei geringer Dicke (wie am Kaninchenohr) und bei Anwendung von heißem Wasser wenig wirksam ist.

Die tieferen Gewebsschichten, das Unterhautgewebe, der Knorpel (am Kaninchenohr) wird noch stärker durch das geringe Wärmeleitungsvermögen der Cutis geschützt (s. darüber unten).

Nach den bisher bekannten Erfahrungen ist als sicher anzunehmen, daß durch eine Erhitzung auf 50 — 52° die mittleren und tieferen Schichten der Epidermis, bei längerer Dauer oder intensiverer Einwirkung auch die Elemente des Bindegewebes, die Gefäßwände, selbst der Ohrknorpel absterben. Treten also im Laufe der nächsten Tage nach der Verbrennung (Verbrühung) des Ohres die ausgedehnten, tiefgreifenden Nekrosen besonders an der Spitze des Ohres immer deutlicher hervor, so sind diese nicht erst durch die Zirkulationsstörungen hervorgebracht, sondern größtenteils die Folge der direkten Hitzewirkung, wenn sie auch zweifellos durch die begleitende Stase gesteigert werden. Auch die blasige Abhebung der Hornschicht der Epidermis ist nicht lediglich die Folge einer einfach gesteigerten Transsudation aus den Gefäßen, sondern zunächst durch die Nekrose der tieferen Epithelschichten bedingt, die der hindurchtretenden Flüssigkeit keinen Widerstand entgegensetzen.

Die Untersuchung der Brandblasen (richtiger „Verbrennungsblasen“) durch Biesiadecki²⁴⁾ ergab, daß das aus den Blutgefäßen des Kapillarkörpers austretende entzündliche Exsudat beim Hindurchtreten durch das Rete Malpighii dessen Zellen zu langen Fäden auszieht, die später durchreißen, wenn die Flüssigkeit reichlicher wird. Touton²⁵⁾, der die Bildung der Blasen an den Pfoten junger Katzen experimentell

verfolgte, konnte feststellen, daß schon 1½ Stunde nach der Verbrennung (durch flüssigen Siegelack) eine starke Quellung der Zellen des Rete mit schwacher Färbbarkeit des Kernes, Gerinnung des Zellprotoplasmas, weiterhin Verflüssigung eintrat, also die Folgen einer frühzeitigen Schädigung der zelligen Elemente, eine Veränderung, die durch einfache Transsudation von den Gefäßen aus nicht zu erklären wäre. Sehr ausführliche Untersuchungen über die Blasenbildung stellte Unna²⁶⁾ an menschlicher Haut an, aus denen hier nur hervorzuheben sein dürfte, daß nach der Ansicht Unnas der primäre Effekt der Verbrennung in die Oberhaut zu verlegen und die spätere Entzündung mit ihrem Exsudat und der Blasenbildung als Folge der Verbrennung und Abtötung zu betrachten ist. Aus eigener Untersuchung von menschlichen Verbrennungsblasen kann ich diese Anschauung nur bestätigen; die im Grunde der Blasen erhaltenen Teile des Rete sind größtenteils abgestorben, mit fädigem Fibrin durchsetzt, welches sich auch in der Blase selbst reichlich ausscheidet.

An dieser Stelle seien noch die Untersuchungen von Fuerst²⁷⁾ über die oft wiederholte Einwirkung geringer Wärmegrade auf das Meerschweinchenohr erwähnt. Fuerst stellte durch vielfache Versuche fest, daß die Temperaturgrenze, bis zu der das Ohr der Erhitzung ausgesetzt werden kann, ohne daß Blasenbildung eintritt, 49° C bis 51° C ist. Erhitzungen unter 49° hatten selbst nach wochenlanger Wiederholung keine erhebliche Veränderung zur Folge, während die zwei Minuten dauernde Einwirkung von Wasser von 51,5, selbst schon 51 multiple Blasenbildung veranlaßte. Nach längere Zeit hindurch täglich wiederholter Verbrennung bei 50° zeigte sich eine allmählich zunehmende Vergrößerung und Kernteilung der Epidermiszellen bis zur Riesenzellenbildung, im weiteren Verlauf aber auch die Bildung eines flüssigen Exsudates in den tieferen Schichten. Bei längerer Fortsetzung der Erhitzung (30 Tage) trat schließlich keine weitere Veränderung ein, wohl aber bei höheren Temperaturen (53°) eine neue Steigerung der Wucherungserscheinungen, die zu einer Verdickung der Epidermis auf das Sechsfache der normalen führte. Es war also eine relative Immunität oder Anpassung des Gewebes eingetreten. Diese Erscheinung entspricht der bereits früher von Samuel²⁸⁾ beobachteten Anpassung an die Einwirkung anderer Entzündungserreger (Crotonöl).

Zur genaueren Abgrenzung der durch die Erhitzung entstehenden primären und der von dem Entzündungsvorgang abhängigen Gewebsveränderungen machte auf meine Veranlassung Herr Abel (New-York) eine Anzahl Verbrennungsversuche am Kaninchenohr, die jedoch leider nicht zum Abschluß gekommen sind. An den von Abel angefertigten Schnittpräparaten findet sich im wesentlichen folgendes:

1 Stunde nach der Verbrennung (mit Wasser von ca. 56° C) sind die kleinen Gefäße mit roten Blutkörperchen prall gefüllt, spärliche Leukocyten, die Epidermis ist im oberen Teil des Ohres beiderseits von der Cutis abgehoben, die Zellen der tieferen Schicht sind gelockert, sie haften meist an der Hornschicht, einzelne an der Cutis; sie sind unregelmäßig gestaltet, stark körnig, die Kerne undeutlich; stellenweise sind die Zellen fadenförmig ausgezogen.

Nach 6 Stunden ist die Hornschicht, besonders an der einen Seite stärker abgehoben, zwischen ihr und der Oberfläche der Cutis spannen sich zahlreiche feine schräg oder senkrecht zur Oberfläche verlaufende, manchmal etwas geschlängelte Fäden, die in der Mitte oft eine durch den Kern der Zelle bedingte Anschwellung zeigen. Stellenweise sind diese Zellen kürzer, spindelförmig, die an der Hornschicht haftenden unregelmäßig rundlich mit geschrumpften Kernen. Das Blut in den Gefäßen ist gut erhalten, die Leukocyten sind reichlicher, stellenweise in beginnender Randstellung. Die Kerne der Knorpelzellen dunkel gefärbt.

9 Stunden. Die Epidermis ist an einer Seite in Form einer großen leeren Blase abgehoben, an deren Rande sich noch fadenförmig verlängerte Zellen zwischen Hornschicht und Cutis ausspannen. Gefäße, besonders im oberen Teil sehr stark gefüllt, im Gewebe reichliche Extravasate und reichlichere Leukocyten.

16 Stunden. Bindegewebe stark gequollen; Gefäße gefüllt, stellenweise unregelmäßige Klumpen von roten Körperchen und homogene Gerinnungsmasse enthaltend.

20 Stunden. Epidermis der einen Seite abgehoben; unter der Hornschicht spärliche Epithelreste; in einer größeren Vene ein umfangreicher Blutplättchenthrombus. Die Wand einer größeren Arterie ist stark degeneriert, an der Innenseite viele Leukocyten.

24 Stunden. In den Gefäßen stellenweise körnige Thromben, unregelmäßige Blutklumpen. Knorpel im oberen Teile stark degeneriert, mit geschrumpften Kernen, vakuolären Zellen. In den unteren Teilen des Ohres reichliche Leukocyten im Gewebe; in den Haarbälgen beginnende Neubildung.

42 Stunden. Der obere Teil ist vollständig geschrumpft; die Gefäße sind überall prall gefüllt (Stase), keine Zeichen von Neubildung; nach abwärts schließt sich starke Schwellung an; das Gewebe ist mit Fibrinnetzen reichlich durchsetzt, von Leukocyten durchwandert. Die Epidermis zeigt von der einen Seite bereits eine dicke neugebildete Schicht, die nach aufwärts abnimmt.

Das Wesentliche ist demnach die schon sehr bald nach dem Eingriffe eintretende schwere Schädigung der Epidermis, von der die tieferen Teile in Mitleidenschaft gezogen werden. Sehr früh kommt es zur Transsudation aus den Gefäßen, noch bevor stärkere entzündliche Veränderungen auftreten. Während sich im oberen Teile die vollständige Nekrose sehr bald ausbildet, wird die entzündliche Infiltration in den unteren Teilen stärker. Im Bereiche der nekrotisch gewordenen Teile ist Stase in den Gefäßen, hier und da Thrombose vorhanden. Die Regenerationserscheinungen setzen im Anschluß an die entzündliche Infiltration ein und führen bald zum Ersatz der Epidermis.

Wie wir sahen, handelt es sich auch bei der sog. Verbrennung zweiten Grades (Blasenbildung) bereits um ausgedehnte Schädigung (Nekrose) der tieferen Schichten der Epidermis, an die sich fast sofort die entzündliche Transsudation aus den erweiterten Gefäßen anschließt. Bei den als Verbrennung dritten Grades bezeichneten Zuständen kommt es ebenso durch die direkte Einwirkung einer sehr intensiven Hitzwirkung zu tiefer greifender Nekrose der Cutis; die Haut erscheint anfangs an der Oberfläche und auf dem Durchschnitt mehr diffus rot, augenscheinlich durch Blutfarbstoff; die Färbung wird sehr bald mehr gelbbraun und infolge der Eintrocknung nach Ablösung der Epidermis erhält die Cutis eine lederartige Beschaffenheit. Das Unterhautgewebe ist an solchen Stellen meist ödematös, mehr oder weniger blutreich. Bei längerer Einwirkung sehr intensiver Hitze (glühendes Metall) kann eine wirkliche Verkohlung der Haut entstehen, wie man sie besonders an den Leichen Verbrannter zu sehen bekommt, die nach dem Tode noch längere Zeit den Flammen ausgesetzt waren. Während im allgemeinen auch bei sehr intensiver Hitze (z. B. durch flüssiges Eisen) bei nicht zu lange anhaltender Einwirkung die Nekrose kaum durch die Dicke der Cutis hindurch in die Tiefe reicht, werden in letzterem Fall die Weichteile, das Unterhautfett und die Muskulatur, förmlich gebraten.

Die Veränderungen der Schleimhäute bei der Verbrennung z. B. durch heißen Dampf, Einatmen sehr heißer Luft oder Trinken sehr heißer Flüssigkeiten, verhalten sich analog denen der äußeren Haut.

Im allgemeinen ist bemerkenswert, daß die Schleimhaut des Mundes bei den meisten (erwachsenen) Menschen, trotz ihrer Zartheit eine geringere Empfindlichkeit gegen mäßige Hitzgrade besitzt als die äußere Haut, offenbar eine Folge der allmählichen Gewöhnung. Flüssigkeiten von 65–70° C und mehr, die beim Eintauchen des Fingers schon in wenigen Sekunden starke Schmerzempfindung hervorrufen, werden ohne Beschwerden getrunken.

Offenbar tritt beim Schlucken einer geringen Menge bald starke Abkühlung ein. Daß die Schleimhaut des Magens durch Trinken sehr heißer Flüssigkeit erhebliche Schädigungen, Epithelnekrose, starke Hyperämie, Blutaustritte, vielleicht auch tiefergreifende Nekrose erleiden kann, sei nebenbei erwähnt.

Sehr heiße kochende Flüssigkeiten, heiße Dämpfe bringen auf der Schleimhaut des Mundes und der Speiseröhre Ablösung des Epithels in Form von Fetzen, tiefer greifende Nekrose und Ulceration mit Folgezuständen hervor. Schjerning⁵¹⁾ und Thiele²⁹⁾ stellen eine Reihe solcher Fälle z. T. sehr eigenartiger Natur zusammen, Thiele behandelt aber irrigerweise die „Ätzungen“ ebenfalls als „Verbrennungen“; nur bei der Einwirkung frisch gelöschten Kalkes spielt die Hitze die Hauptrolle. Ausnahmsweise kommen Verbrennungen der Schleimhäute durch Explosion von Pulver, Benzin u. dgl. vor.

Die Gewöhnung oder Anpassung an hohe Temperatur spielt nicht bloß bei der Mundschleimhaut, sondern auch bei der äußeren Haut eine große Rolle, wovon man sich leicht bei Glasbläsern und Metallarbeitern überzeugen kann.

Einerseits hängt diese Anpassung durch „Übung“ z. T. zusammen mit einer allmählich zunehmenden Verdickung der Epidermis, analog der von Fuerst am Meerschweinchenohr festgestellten, andererseits wird man indes auch eine geringere Reizbarkeit der Nervenendigungen annehmen müssen.

2. Lokale Wirkung der strahlenden Wärme.

Es wird sich empfehlen, einige allgemeine Bemerkungen vor auszuschicken. In der neueren Physik ist von „strahlender Wärme“ im alten Sinne nicht mehr die Rede, sondern nur von besonderen Wirkungen der strahlenden Energie, die von einer Wärmequelle ausgeht.

Eine Trennung besonderer Wärmestrahlen von den hellen und chemisch wirkenden Strahlen ist nicht möglich, da Strahlen von den verschiedensten Wellenlängen sich, wenn auch in verschiedenem Grade, in Wärme umwandeln, andererseits auch chemische Wirkungen hervorbringen können. Daher ist auch eine scharfe Trennung der physiologischen, also auch der pathologischen Wirkungen von Wärme-, Licht- und chemischen (sogenannten aktinischen) Strahlen nicht möglich, wenn auch Strahlen von gewisser Wellenlänge (die infraroten, sog. dunkeln Wärmestrahlen) hauptsächlich thermische, andere, die blauen, violetten und ultravioletten stärkere chemische Wirkungen haben. Diese Verschiedenheit der Wirkung ist aber weniger durch die Art der Strahlen bedingt, als durch die Beschaffenheit der bestrahlten Körper; die Wirkungen hängen von der Absorption der Strahlen ab. Die Durchlässigkeit der Körper für die dunkeln infraroten Strahlen (Diathermansie) ist sehr verschieden groß, ebenso aber auch für die hellen und die ultravioletten Strahlen.

Die strahlende Energie, die von einer Wärmequelle, z. B. der Sonne ausgeht, kann also in dem bestrahlten Körper je nach dessen Natur sehr verschiedene thermische und chemische Wirkungen hervorrufen.

Die Wirkung der verschiedenen Strahlen auf den menschlichen und tierischen Körper läßt sich nun wohl isoliert untersuchen; genauer ist hauptsächlich von den ultravioletten Strahlen bekannt, die hier auszuschließen sein würden (s. darüber das folgende Kapitel). Wie weit diese bei den Folgezuständen der „strahlenden Wärme“ mit in Betracht kommen, ist vorläufig

nicht sicher zu entscheiden. Dies ist zu berücksichtigen, wenn im allgemeinen hier nur von den Wirkungen der „strahlenden Wärme“ (im alten Sinne) die Rede ist.

Exakte Grundlagen für die Kenntnis der physiologisch-hygienischen Bedeutung der strahlenden Wärme irdischer Lichtquellen sind in neuerer Zeit erst durch Rubner²⁶⁾, für die pathologischen Wirkungen der Lichtstrahlen und deren Trennung von denen der Wärmestrahlen durch die von Finsen ausgegangenen Untersuchungen (vgl. Möller³³⁾ u. a. durch P. Schmidt³¹⁾ geschaffen und erweitert worden, auf die später noch zurückzukommen sein wird.

Möller untersuchte die Tiefenwirkung ultravioletter Strahlen in ihrem Verhältnis zu den Wärmestrahlen mit Rücksicht auf die Frage des Sonnenstiches (s. unten), indem er Kaninchen und Meerschweinchen mit rasiertem Schädel der Bestrahlung durch eine Bogenlampe teils ohne, teils mit Absperrung der ultravioletten Strahlen aussetzte. In ersterem Falle wirkten also außer den leuchtenden hauptsächlich die Wärmestrahlen. Die Temperatur der geschwärzten Thermometerkugel betrug 55–57° C. Möller kommt zu dem Resultat, daß (außer entzündlichen Erscheinungen an der Haut, Schwellung und Rötung des subkutanen Gewebes) mehr oder weniger intensive Störungen von seiten des Hirns 1) bei Wärmestrahlung nebst intensiver ultravioletter Strahlung und 2) bei Wärmestrahlung allein eintraten. Bei Absperrung der Wärmestrahlen blieben zentrale Störungen aus (die Protokolle sind nicht ganz beweisend), so daß also die ultravioletten Strahlen eine relativ nicht sehr bedeutende Tiefenwirkung haben und daher wahrscheinlich die Störungen des Zentralnervensystems (Sonnenstich) nicht verursachen. Den hellen Strahlen glaubt Möller keine merkbare Bedeutung zuschreiben zu müssen.

Schmidt stellte thermoelektrische Messungen über das Verhalten der Schädeldecke und der äußeren Weichteile, des Gehirns und des Blutes gegenüber den Strahlen der Nernstlampe und des Sonnenlichtes an, wobei sich die Diathermanität für dunkle Strahlen als sehr gering, die für helle Wärmestrahlen dagegen als ziemlich bedeutend erwies, am stärksten für Muskel und Fascien (in einer Schicht von 3 cm), dann für frisches Fett, für Knochen, am wenigsten für Gehirn und für Blut. Muskel und Fascie war ungefähr doppelt so durchlässig als Knochen. Weiße Haut ließ ungefähr doppelt soviel Wärmestrahlen durch, als schwarze. Das Maximum der Wärmewirkung bei Sonnenlicht liegt im hellen Teil des Spektrums bei Gelb, bei künstlichem Lichte im Ultrarot. Daher tritt bei Sonnenlicht eine viel intensivere momentane Durchstrahlung ein.

Daß tatsächlich auch chemisch wirkende Strahlen durch die ganze Dicke des Schädels und der haarlosen Haut hindurchgehen, konnte Schmidt durch die deutliche Einwirkung auf die photographische Platte beweisen. Sowohl Sonnenlicht als Nernstlicht brachten eine sehr scharfe Abbildung eines Kupferkreuzes hervor.

Die ½stündige Bestrahlung des glattrasierten Schädels eines (lebenden) Meerschweinchens mit einer Nernstlampe (relativ viel {dunkle Wärmestrahlen) hatte zur Folge, daß die bestrahlte Hauptpartie allmählich nekrotisch und mumifiziert wurde; das Tier war tagelang krank und starb dann. Bei einem andern Tier, welches lediglich den ultravioletten und hellen Strahlen einer Bogenlampe (mit Ausschaltung der dunkeln Strahlen durch Kühlvorrichtung) ausgesetzt wurde, trat lediglich eine Rötung der bestrahlten Hautstelle ein, die nach einigen Tagen verschwand.

Die nächste Folge intensiver Bestrahlung ist starke Hyperämie der unbekleideten Teile, des Gesichts und der Hände, sodann Schwellung durch seröse Durchtränkung; hierzu kann sich Nekrose der Epidermis, selbst der oberflächlichen Schichten der Cutis hinzugesellen, die zur Blasenbildung und zur Abschälung der Epidermis der Nase, der Wangen, der Handrücken führt (Eczema solare).

In leichterem Grade beschränkt sich die Wirkung der Strahlung auf Hyperämie der Haut, an die sich schon nach kurzer Zeit (oft in wenigen

Stunden) Bildung von braunem Pigment aus umgewandeltem Blutfarbstoff und Aufnahme desselben in die Epidermis anschließt.

Bekanntlich ist dieser Zustand, das sog. „**Verbrennen der Haut**“ (Sonnenbrand) und das Eczema solare keineswegs an eine starke Erhöhung der Lufttemperatur gebunden, sondern tritt am schnellsten und intensivsten in großen Höhen, auf Gletschern und Schneefeldern (Gletscherbrand, Schneekrankheit), aber auch auf dem Meere und am Seestrand ein. Zweifellos handelt es sich dabei um die Wirkung der ultravioletten Strahlen.

Auch bei diesen Zuständen hat die Gewöhnung eine große Bedeutung. Die intensive Pigmentierung der Epidermis steigert die Absorption der ultravioletten Strahlen an der Oberfläche und verhindert das Eindringen in die tieferen gefäßhaltigen Schichten (Möller³³) S. 40). Indessen ist die tiefer gehende Wärmewirkung dabei nicht ganz ausgeschlossen (s. oben); sie kann sogar vielleicht sehr erhebliche Verbrennungen verursachen, die freilich in unseren Klimaten sehr selten sind.

Nach Dupuytren⁷²) p. 419 sollen in den Tropen bei Personen, die längere Zeit in der Sonne geschlafen hatten, heftige Entzündungen mit Gangrän, die in 4—5 Tagen zum Tode führten, beobachtet worden sein. Ein sehr merkwürdiger Fall dieser Art wird von L. Mayer³⁴) von einem 74jähr. Gärtner in der Umgebung von München berichtet, der infolge eines „Sonnenstiches“ eine totale Nekrose des rechten Scheitelbeins erlitten hatte, und nach Entfernung der nekrotischen Partien geheilt wurde.

Auch durch die strahlende Wärme der Kesselheizungen und Schmelzöfen können ähnliche, wenn auch nicht so bedeutende lokale Veränderungen der äußeren Haut, sowie Hyperämie und Entzündung der Schleimhäute (Konjunktiven) hervorgerufen werden, wie durch das Licht (Schmidt³¹). Besonders kommt hier aber die Mitwirkung auf das Zentralnervensystem in Betracht. Die strahlende Wärme eiserner Öfen oder offener Herdfeuer kann zweifellos ebenfalls in die Tiefe auf das Gehirn wirken. Besonders dürften hierdurch kleine Kinder vermöge der dünnen wenig behaarten Haut und des dünnen Schädeldaches geschädigt werden. Tödliche Kongestionen des Gehirns und seiner Häute, auch verbreitete Hämatome an der Innenseite der Dura mater können bei Abwesenheit einer traumatischen Ursache mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf die Wirkung strahlender Ofenhitze zurückgeführt werden.

Bei der direkten Applikation eines heißen Körpers auf den Kopf können ähnliche Folgen entstehen, doch ist hier der Vorgang ein anderer, indem es sich um Erwärmung durch Leitung von der überhitzten Oberfläche aus handelt (Vallin, Wood). Die gleiche Wirkung kann die intensive Erhitzung einer dunkeln Kopfbedeckung (z. B. des Soldatenhelms, Hiller¹⁴⁵) durch die Sonnenstrahlen haben (s. auch die Temperaturangaben unter verschiedenen Kopfbedeckungen bei Schmidt³¹).

Immerhin muß man berücksichtigen, daß in allen diesen Fällen doch nur die oberflächlichen Teile des Gehirns direkt betroffen werden.

(Über Sonnenstich und die Folgen der länger andauernden Hitzewirkung auf das Zentralnervensystem s. unten.)

3. Allgemeine Wirkungen ausgedehnter Verbrennungen. Ursache des Früh Todes nach solchen.

Die allgemeinen Wirkungen ausgedehnter Verbrennungen der Körperoberfläche, die so oft den Tod nach kurzer Zeit zur Folge haben, sind

sehr häufig Gegenstand eingehender klinischer und experimenteller Untersuchungen gewesen, ohne daß es gelungen wäre, zu einer Einigung über die wichtigsten Fragen zu gelangen.

An dieser Stelle handelt es sich nur um Betrachtung derjenigen Erscheinungen, die sich unmittelbar an die Einwirkung der Hitze auf die Körperoberfläche anschließen, die also als mehr oder weniger direkte Folgen dieser Einwirkung anzusehen sind.

Diese Folgen betreffen, außer den bereits erwähnten lokalen Veränderungen der Haut fast alle lebenswichtigen Funktionen, die Tätigkeit des Zentralnervensystems, die Zirkulation, die Respiration und die Ausscheidungen. Je nach der besonderen Betonung der einen oder der anderen dieser Störungen sind verschiedene Theorien zur Erklärung des Frühtodes aufgestellt, jedoch genügt keine einzige für sich allein für alle Fälle; man kann schon jetzt mit Sicherheit sagen, daß in fast allen Fällen eine Reihe verschiedenartiger Störungen zu dem allgemeinen Resultat zusammenwirkt. An Stelle der ältesten Theorie von der Lähmung des Zentralnervensystems infolge der intensiven Reizung der sensibeln Nerven trat die Lehre von der wesentlichen Schädigung der Zirkulation und des Blutes mit ihren Folgen für die Respiration, das Zentralnervensystem und die Ausscheidungsorgane; in neuerer Zeit gewann die Anschauung immer mehr Oberhand, daß alle jene Störungen mehr oder weniger indirekt bedingt seien durch giftig wirkende Stoffe, die infolge der Verbrennung sich bilden sollten (Intoxikationstheorie).

Es ist eine alte Erfahrung, daß die Gefährlichkeit der Verbrennung mit dem Umfang der verbrannten Haut zunimmt; selbstverständlich kommt aber außerdem der Hitzegrad und die Dauer der Einwirkung in Betracht, wodurch gleichzeitig die mehr oder weniger intensive Tiefenwirkung bedingt wird. Außerdem ist das Lebensalter und der allgemeine Kräftezustand wichtig. Kinder und alte Leute sind im allgemeinen stärker gefährdet als kräftige Erwachsene mittleren Alters.

a) **Zeit des Todes.** Umfang der Verbrennung. — Die meisten Todesfälle an Verbrennung fallen in die ersten 24 Stunden. Unter 33 von Wilms³⁵⁾ zusammengestellten Todesfällen kamen nicht weniger als 25 auf diesen Zeitraum, davon 7 auf die ersten 6, 7 auf die Zeit von 6—12 Stunden, die übrigen 11 auf die 12.—24. Stunde; 7 weitere fanden zwischen 24 und 38 Stunden, nur 4 nach Ablauf von 48 Stunden statt. Die in diesem Zeitraum erfolgenden Todesfälle kann man als direkte Folge der Verbrennung, oder als „Frühtod“ nach Verbrennung bezeichnen.

Dabei kommen diejenigen Todesfälle nicht in Betracht, bei denen der Tod unmittelbar nach oder während der Verbrennung eingetreten ist, wo also die Einatmung heißer Luft oder heißen Dampfes oder auch andere begleitende Umstände das Leben sofort unmöglich machten.

Weidenfeld³⁶⁾ stellte 26 Fälle von Verbrennungen dritten Grades zusammen, bei denen die Ausdehnung der verbrannten Körperoberfläche möglichst genau bestimmt war.

Bei Verbrennung von mehr als der Hälfte der Körperoberfläche trat der Tod in 6—16 Stunden ein, bei mehr als einem Drittel in 20—36 Stunden, bei mehr als einem Viertel in 40—54 Stunden, bei einem Sechstel in 64 bis 82 Stunden, bei einem Achtel in 92 Stunden. Unter drei Verbrennungen 2. Grades erfolgte der Tod bei einer Ausdehnung auf $\frac{1}{3}$ der Körperober-

fläche nach 70 Stunden, bei einer Ausdehnung auf $\frac{2}{5}$ nach 120 Stunden, bei fast totaler Verbrennung nach 40 Stunden. Dabei muß indes bemerkt werden, daß die Abgrenzung der Verbrennungen 2. und 3. Grades einigermaßen willkürlich ist, besonders da beide Grade gewöhnlich zusammen vorkommen und ineinander übergehen.

b) **Blutveränderung.** a) Zerfall der **roten Blutkörperchen**, Hämolyse. — Es war zu erwarten, daß die von Max Schultze beobachteten Veränderungen der roten Blutkörperchen in gleicher Weise auch im zirkulierenden Blut unter der Einwirkung der Hitze eintreten würden. Wertheim³⁷⁾ fand zuerst bei Versuchen an Hunden, denen Brust- und Bauchhaut durch entzündetes Terpentinöl verbrannt wurde, im Blute zahlreiche molekulare Körperchen von 0,001—0,004 mm, die sonst in allem den roten Blutkörperchen glichen, und durch Abschnürung von solchen entstanden waren. Ein konstanter Befund war ferner eine „hämorrhagische Nephritis“, wobei vielfach Blutkristalle in den Harnkanälchen angetroffen wurden. Auch Ponfick³⁸⁾ konnte bei seinen Verbrühungsversuchen an Hunden bereits nach einigen Minuten eine schwere Veränderung des Blutes nachweisen, indem sich die roten Zellen durch eine Art von Zerbröckelungs- oder Zerfließungsvorgang in eine Anzahl kleiner gefärbter Partikel auflösten. Diese Partikel verschwanden in einer Reihe von Stunden wieder aus dem Blute. Ein großer Teil wird durch die Milz und das Knochenmark aufgenommen, ein anderer Teil des freien Hämoglobins wird durch die Nieren ausgeschieden, die mehr oder weniger schwere Veränderungen erleiden. Ponfick neigte zu der Ansicht, daß ein gewisser Teil der schweren Symptome und der akut tödlichen Fälle durch dies Zugrundegehen der roten Blutkörperchen, vielleicht durch die dadurch hervorgerufene Störung der Harnausscheidung zu erklären sei. Klebs³⁹⁾ fand, daß Kaninchen, deren Ohren allmählich in Wasser von 60 bis 70 Proz. verbrüht wurden, plötzlich unter Krämpfen starben; er sah ähnliche Veränderungen der roten Blutkörperchen wie Ponfick und Ausscheidung massenhafter Blut- und mit Fett(?) besetzter Zylinder mit dem Harn. Er glaubte aber, die Krämpfe durch das Auftreten von Kapillarthrombosen („globulöse Stase“ Hüters) im Gehirn erklären zu können, während die „Hämaturie“ und Harnzylinderbildung die plötzlichen Todesfälle nicht erklären könnten.

v. Lesser⁴⁰⁾, der in einer ausgedehnten experimentellen Untersuchung die Blutveränderungen ebenfalls nachweisen konnte, betrachtete als ihre wichtigste Folge eine starke Verminderung der Zahl der roten Körperchen und ihre Unfähigkeit, der Respiration zu dienen; dadurch erkläre sich die Dyspnoe, die Lähmung der Respirations- und Gefäßzentren.

Eigkmann und Hoogenhuyze⁴¹⁾ sahen Zerfall der roten Blutkörperchen mit anderen Blutveränderungen bei Tieren in einigen Fällen ohne tödlichen Verlauf eintreten, während er in anderen — sogar tödlich endenden Fällen fehlte.

Die gleichen Veränderungen konnten auch bei schweren Verbrennungen beim Menschen nachgewiesen werden, und zwar besonders kurze Zeit nach der Verbrennung, mit allmählicher Abnahme nach einigen Stunden (Dohrn)⁴²⁾, während in vielen anderen Fällen der Zerfall so geringfügig war, daß er der Beobachtung entgehen und jedenfalls nicht als Todesursache in Betracht kommen konnte. Man muß dabei berücksichtigen, daß die Verhältnisse beim Menschen in den meisten Fällen wesentlich andere sind, als in den Tier-

versuchen. Gewöhnlich handelt es sich um eine sehr kurz dauernde Einwirkung der Flammen verbrennender Kleidungsstücke oder um eine noch schnellere Verbrühung durch heißes Wasser.

Helstedt¹⁴⁾ hat in 30 Fällen von Hautverbrennungen bei Menschen das Blut so schnell als möglich nach der Verbrennung untersucht und den Hämoglobingehalt des Plasmas durch Vergleich mit einer Skala von 25 Hämoglobinverdünnungen festgestellt. Er fand, daß bei ausgedehnten tödlichen Verbrennungen immer Hämoglobinämie bestand, ebenso auch bei nicht tödlich verlaufenden. Bei geringer Allgemeinreaktion und bei kleinen Hautverbrennungen mit geringer Reaktion fand sich nur wenig Hämoglobin, dagegen ausgesprochene Hämolyse bei einem 6jähr. Mädchen mit kleiner Hautverbrennung (156 qcm), die tödlich endete. Die Hämoglobinbestimmung scheint daher prognostisch wichtig zu sein — ohne daß die Hämolyse deswegen als Todesursache aufgefaßt werden muß.

Albrecht fand bei einer Petroleumverbrennung (Tod nach 5 Stunden) „überall massenhafte Kugelformen und Plättchen“, besonders in den Kapillaren der Nierenglomeruli (die Berechnung, daß nicht weniger als $\frac{4}{5}$ aller Erythrocyten umgewandelt gewesen seien, dürfte kaum zutreffen).¹³⁾

In mehreren Fällen von Verbrennungen, bei denen der Tod wenige Stunden nach dem Verbrennen eingetreten war, konnte ich mich von dem Vorhandensein kleiner abgeschnürter Kügelchen an den roten Blutkörperchen und im Plasma überzeugen, doch erreichte ihre Menge gewöhnlich keinen hohen Grad; in anderen Fällen fehlten sie ganz.

Seitdem die Bedeutung besonderer Hämolsine für die Lösung der roten Blutkörperchen bei vielen Prozessen bekannt geworden war, glaubte Dietrich⁴³⁾ auf Grund seiner Versuche auch die Zerstörung der roten Blutkörperchen bei der Verbrennung durch die Bildung und Anhäufung von Substanzen erklären zu können, die lösend auf die Blutzellen nicht bloß desselben, sondern auch anderer Tiere wirken sollten. Burkhardt¹⁵⁾ konnte jedoch durch genaue Nachprüfung der Versuche diese Annahme nicht bestätigen. Die Blutentnahme fand teils unmittelbar, teils 1 Stunde, teils 8 bis 12 Stunden nach kurzer Verbrühung mit Wasser von 70—90° C., und nach länger dauernder Verbrühung der Ohren mit Wasser von 56—60° C. statt. Das Serum der Tiere war außerstande, die Blutkörperchen desselben Tieres oder anderer Tiere zu lösen.

Auch im Blute eines verbrannten Mädchens wurden Hämolsine vermißt. Zu dem gleichen negativen Resultat kam auch Döring⁴⁵⁾. Von 3 Kaninchen (darunter 1 an Krämpfen nach der Verbrühung der Ohren gestorbenes) erhielt Döring hämoglobinfreies Serum, dessen hämolytischer Grenzwert gegen Meerschweinchen-Blutkörperchen unverändert geblieben war. Auch das Vorhandensein von Autolysinen war in dem Blute nicht nachzuweisen (die vor der Verbrennung entnommenen Blutproben zeigten nach der Mischung mit verschiedenen Mengen Serum desselben Tiers nach der Verbrennung keine Lösung der roten Blutkörperchen). Auch Helstedt¹⁴⁾ erhielt nur ganz schwache oder — in den meisten Fällen ganz fehlende Hämolyse gegen Meerschweinchenblut. Ebenso negativ waren die Ergebnisse Pfeiffers⁴⁴⁾ bei der Prüfung der hämolytischen Eigenschaften für artgleiche Erythrocyten.

Gegenüber diesen unzweideutigen Versuchen hat die von Ajello und Parascandolo⁴⁶⁾, von Boyer und Guinard⁴⁷⁾ u. a. aufgestellte Behauptung, daß die Lösung der Blutkörperchen Folge einer Toxinwirkung sei, keine Be-

gründung; war es doch auch mit Rücksicht auf die oben erörterten Tatsachen von vornherein kaum zu bezweifeln, daß die Lösung der roten Blutkörperchen in den Gefäßen ein ebenso rein physikalischer Vorgang sein müsse, wie außerhalb der Gefäße.

Immerhin steht der mikroskopisch nachweisbare Zerfall der roten Blutkörperchen nicht ganz im Verhältnis zur Lösung; es scheint also durch die Erwärmung in größerer Ausdehnung eine Änderung der äußeren Schicht der Blutkörperchen einzutreten (Burkhardt).¹⁵⁾

Die große graduelle Verschiedenheit der Zerstörung der roten Blutkörperchen sowohl im Experiment als bei verbrannten Menschen erklärt sich abgesehen von den oben erwähnten Verschiedenheiten dadurch, daß die tieferen Weichteile infolge der mangelhaften Wärmeleitung der Haut sehr viel weniger erhitzt werden als die Oberfläche. Kochendes Wasser, das Wilms³⁵⁾ drei Minuten über die Haut eines frisch amputierten Unterschenkels laufen ließ, brachte ein unter die Haut geschobenes Thermometer nur auf 55°. Im lebenden Körper kommt dazu die ausgleichende Wirkung des zirkulierenden Blutes. Burkhardt fand bei Einführung eines kleinen Thermometers in eine Hauttasche des Kaninchenohres bei Erhitzung in Wasser von 45° die subkutane Temperatur um 8—10° niedriger, bei einer Wassertemperatur von 58° C. subkutan 51°, bei Wasser von 65° subkutan 56°.

Die bei einer Wassertemperatur von 60—65° 20 Minuten lang durchströmende Blutmenge wurde also auf ca. 51—60° erhitzt, wobei der Tod nach $\frac{1}{4}$ Stunde eintrat. Pfeiffer erhielt bei einer ähnlichen Versuchsanordnung bei einer 50 Sekunden dauernden Verbrühung der Bauchhaut bei Kaninchen mit Wasser von 94° in der Subcutis eine Temperatur von 63°, die innerhalb von 10 Minuten auf die normale Höhe zurückging, während die Temperatur im Peritoneum 50° nicht überschritt, aber erst in 20 Minuten allmählich die Norm erreichte.

Die Bedeutung der Blutläsion bei der Verbrennung im **Tierversuche** scheint sich sicher aus dem Umstand zu ergeben, daß die tödliche Wirkung in vielen Fällen nicht eintrat, wenn die Gefäße des Teils durch vorherige Einwicklung und Anlegung eines Gummischlauches nach Esmarch oder durch Abklemmung der Ohren (Scholz)⁴⁸⁾ vorher blutleer gemacht worden waren (Stockis⁴⁹⁾, Helstedt). Sieben Kaninchen, deren Hinterextremitäten Helstedt in dieser Weise behandelte, und die er sodann 1 $\frac{1}{2}$ —2 $\frac{1}{2}$ Minuten mit Wasser von 70—90° C. verbrühte, blieben sämtlich am Leben, während die Kontrolltiere bald starben. Bei diesen Tieren trat erhöhte Respirationsfrequenz ein; der Tod erfolgte im Coma; in keinem Falle fehlte Hämoglobinämie. Sieben andere Versuche, bei denen Wasser von 60—65° 2 $\frac{1}{2}$ —3 Minuten eingewirkt hatte, hatten ein etwas anderes Ergebnis; nur 1 Tier blieb am Leben, 1 starb am 7., die anderen am 2. Tage.

Auffallenderweise hatte die Transfusion des Blutes eines verbrühten Tieres auf ein normales ein negatives Ergebnis (Trojanoff⁵⁰⁾, Schjerning⁵¹⁾, Stockis, Helstedt), wogegen Andakow⁵²⁾, Tomasoli⁵⁴⁾ u. a. das Gegenteil behauptet hatten. Stockis konnte weder durch Injektion des Plasmas von verbrühten Tieren, noch durch direkte Transfusion (nach vorheriger reichlicher Blutentziehung), noch durch Injektion des mit Blutegelextrakt behandelten Blutes irgend welche Krankheitserscheinungen erhalten, konnte sich also nicht von einer Toxizität des Verbrennungsbutes überzeugen, wenn er auch eine gewisse Veränderung des Blutes annimmt.

Um die Wirkung der isolierten Blutläsion durch Erhitzen genauer zu prüfen, verfuhr Helstedt in der Weise, daß er nach vorheriger Injektion von Blutegeleextrakt (zur Verhütung von Gerinnungen) zu wiederholten Malen je 10 ccm Blut aus der Carotis in einen kleinen Glasbehälter einströmen ließ, aus dem das Blut nach der Erwärmung auf 50–60° sofort wieder in die Carotis zurückgeleitet werden konnte. Die Tiere starben meist nach einigen Stunden; je mehr Blut erwärmt wurde, desto gefährlicher war es. Die Folgezustände waren ähnlich, wie bei ausgedehnten Hautverbrennungen (Hämoglobinnämie, Hämoglobinurie usw.). Intraperitoneale Injektion von 30–50 ccm auf 60° vorgewärmten Blutes hatte dagegen keinen Erfolg, ebenso die isolierte Erwärmung von Blutplasma.

Spiegler⁵⁵⁾ entnahm einem Hund $\frac{1}{3}$ seiner Gesamtblutmenge, versetzte das Blut mit einer 1proz. Natr. citricum-Lösung, erhitze es auf 52° und injizierte es nach der Abkühlung auf 40° in die Vena jugularis. Die Veränderungen des Blutes entsprachen nur etwa der geringen Verdünnung und verschwanden schon nach $\frac{1}{2}$ Stunde, ohne weitere Folgen zu hinterlassen.

β) **Eindickung des Blutes.** Während von einigen Seiten (v. Lesser⁴⁹⁾) der durch Zerstörung der roten Blutkörperchen bedingten Oligocythämie eine besondere Bedeutung bei dem Tode nach Verbrennung beigelegt wurde, war bereits früher von Baraduc⁵⁶⁾, und sodann von Tappeiner⁵⁷⁾ im Gegenteil eine abnorme Eindickung des Blutes mit relativer Vermehrung der roten Blutkörperchen nachgewiesen. Tappeiner fand im Blute von 4 infolge ausgedehnter Verbrennung 2. Grades nach 5–17 Stunden Verstorbenen 70 bis 71,6 Proz. Wasser, also noch erheblich weniger als im Blute von Choleraleichen (74,5–78,6) nach C. Schmidt. Dementsprechend ergab die Zählung der roten Blutkörperchen 7,8–8,3 Millionen p. cbmm. Bei einem verbrühten Kaninchen fand Tappeiner vor der Verbrennung 81,5 Proz., 7 Stunden später 78,6 Proz. Wasser. Tappeiner hielt daher (wenigstens für den Menschen) die Eindickung des Blutes, die er weniger auf einfachen Wasserverlust, als auf Plasmaverlust zurückführte, für die Ursache des Verbrennungstodes. Auch Schlesinger⁵⁵⁾ fand das Blut bei 15 Verbrannten erheblich eingedickt; die Eindickung nahm nach 12 Stunden in einigen Fällen noch zu und schwand im Laufe des 2. Tages. Das spezifische Gewicht betrug in allen 15 Fällen zwischen 1065 und 1073. Dennoch glaubte Schlesinger, daß die Eindickung weder die Ursache des Todes, noch daß sie die Folge reichlicher Transsudation eiweißhaltiger Flüssigkeit sein könne, da sie ähnlich auch bei Einwirkung medikamentöser Substanzen zustande komme. Auch Hock⁵⁹⁾ fand in den ersten beiden Tagen nach der Verbrennung ein spez. Gew. von 1065–1076. Wilms³⁵⁾ konnte die Vermehrung der roten Blutkörperchen in 4 tödlichen Fällen beim Menschen bestätigen; die Menge betrug in einem nach 3 Stunden zum Tode führenden Fall 8,2 Millionen p. cbmm; in einem zweiten, nach 10 Stunden tödlichen Fall, 4 $\frac{1}{2}$ Stunden nach der Verbrennung, 8 Millionen, nach 8 Stunden 7 Millionen; in einem 3. Falle 6,9, am folgenden Tage 6,4 Millionen; in einem 4. Fall nach 3 Stunden 6,7, nach 4 $\frac{1}{2}$ Stunden 5,3 Millionen. Ferner konnte Wilms in 3 schweren Fällen von Verbrennung 2. und 3. Grades während mehrerer Tage sehr erhebliche Differenzen (2 bis 3000 ccm) zwischen der Menge der aufgenommenen und der durch den Harn ausgeschiedenen Flüssigkeit nachweisen. In einem nach 2 Tagen tödlich verlaufenden Fall betrug die Differenz am ersten Tage sogar 4900, am zweiten 2200 ccm. Diese enorme Flüssigkeitsmenge mußte also in der Hauptsache

durch die Haut ausgeschieden sein, ein Umstand, der jedenfalls als ein wichtiger Faktor bei dem Tode nach Verbrennungen in Betracht kommt.

Stockis⁴⁹⁾ konnte durch genaue Bestimmung mit dem Hämatokrit die erhebliche Eindickung des Blutes durch Abnahme des Plasmas schon eine halbe Stunde nach der Verbrennung bestätigen; sie nahm dann in den nächsten 24 Stunden zu, um dann wieder abzunehmen. Bei einem Hund (Verbrennung der Hinterbeine) betrug der Plasmaverlust nach 24 Stunden 27 Proz. (Vor der Verbrennung enthielt das Blut 45 Proz. Blutkörperchen, 55 Proz. Plasma, 4 Stunden später 60 resp. 40 Proz., nach 10 Stunden 69 resp. 31 Proz., nach 24 Stunden 72 resp. 28 Proz., nach 38 Stunden 70 resp. 30 Proz.; Tod nach 52 Stunden.)

Ähnliche Ergebnisse hatten weitere Versuche bei Kaninchen und Hunden, und zwar ebenso auch in 2 Fällen, in denen das Blut der direkten Hitze Wirkung entzogen worden war. Dementsprechend verhielt sich die Zahl der roten Blutkörperchen pro cbmm.

Stockis erklärt die Eindickung durch Austritt des Plasmas bei der Entstehung des Ödems der verbrannten Teile infolge der Einwirkung der Hitze auf die Gefäßwand.

Selbstverständlich muß aber, besonders beim Menschen, nach jeder einigermaßen ausgedehnten Verbrennung der Verlust der natürlichen Schutzdecke der Epidermis, eine sehr starke Steigerung der Perspiration zur Folge haben, die an Menge die Ödemflüssigkeit weit übertrifft.

Die Konzentration des Plasma ist hauptsächlich, wenn auch nicht ausschließlich durch Wasserverlust bedingt; Stockis konnte bei einem Hunde mit ausgedehnter Verbrennung eine Vermehrung des Fibrinogens nachweisen, außerdem eine Vermehrung des ganzen Trockenrückstandes.

Unmittelbar nach der Verbrennung nahm die Gerinnbarkeit des Blutes zu, erreichte in 24 Stunden ihr Maximum, um dann wieder abzunehmen und sogar erheblich unter die Norm zu sinken, ohne daß man aus der Zunahme mit Foà auf eine Intoxikation mit Fibrinferment bei der Verbrennung schließen müßte.

γ) **Thrombose.** — Silbermann⁶⁰⁾ glaubte, eine geringere Widerstandsfähigkeit der noch erhalten gebliebenen roten Blutkörperchen nach der Verbrennung nachweisen zu können, und schrieb den tödlichen Effekt nicht direkt dem Zerfall der Körperchen und der Gegenwart gelösten Hämoglobins im Blute zu, sondern der Bildung von Gerinnungen, Thromben in zahlreichen kleinen Gefäßen, besonders der Lungen. Die Methode des Nachweises der Thromben, weniger durch direkte Beobachtung als durch eine ungleichmäßige Färbung der Organe bei Injektion einer Eosinlösung kurz vor Eintritt des Todes hat sich bei anderen Prozessen, wo ebenfalls das Vorhandensein von Thromben durch dasselbe Verfahren bewiesen sein sollte, nicht als sicher erwiesen (Sublimatvergiftung, s. Falkenberg⁶¹⁾). Zur Erklärung der Herabsetzung des Blutdruckes würde die Anwesenheit von Thromben in den kleinen Lungengefäßen, wie Silbermann annahm, schwerlich ausreichend sein.

Auch Welti⁶²⁾ betrachtet als die Ursache des eigentümlichen Krankheitsbildes und des Todes nach Verbrennung die Bildung zahlreicher Thromben in den kleinen Gefäßen, doch führte er diese auf Blutplättchen zurück, welche erst unter dem Einfluß der Verbrennung im Blute auftreten sollten. Vermutlich handelte es sich hier größtenteils um Zerfallsprodukte von roten Blutkörperchen.

Besonders eingehend beschäftigte sich mit der Bildung der Blutplättchen-thromben Salvioli⁶³⁾, ein Schüler Bizzozeros. Bei direkter Beobachtung des Mesenterium von Meerschweinchen mit Hilfe des Thomaschen Apparates sah Salvioli Anhäufung der Blutplättchen in den Venen und Arterien bei Erwärmung auf 55°, sodann Stagnation des Blutes in den Venen, Verengung der Arterien. Im Gegensatz zu Welti fand Salvioli unter dem Einfluß der Verbrennung eines Hinterbeins mit Wasser von 55° eine starke Verminderung der Blutplättchen im zirkulierenden Blute. Bei den frisch getöteten Tieren fand Salvioli die Lungen blutreich, mit zahlreichen keilförmigen roten Herden; in ihren größeren und kleineren Gefäßen zahlreiche Blutplättchen-haufen. Tiere, deren Blutplättchenzahl (durch wiederholte Aderlässe und Wiedereinspritzung des defibrinierten Blutes) beträchtlich vermindert war, ertrugen die Verbrennung besser.

Markusfeld und Steinhaus⁶⁴⁾, die Versuche nach dem Verfahren von Klebs anstellten, fanden in den Venen und Arterien „globöse Stase“ und in den ersteren häufig Blutplättchentromben. Nach vorheriger Unterbindung der Hauptgefäße der Ohren waren Thrombosen sehr selten. Die Verff. nehmen an, daß mit den morphologischen Veränderungen wahrscheinlich chemische Hand in Hand gehen, die zur Bildung tödlicher Plättchentromben im Gehirn und Rückenmark führen sollten.

δ) **Blutgase.** — Boyer und Guinard⁴⁷⁾ hatten bereits eine Abnahme der Blutgase, besonders der CO₂ nach der Verbrennung nachgewiesen. Stockis unterzog diese Frage einer genauen Prüfung in 6 Versuchen an Hunden und erhielt ganz übereinstimmend in allen Fällen schon nach sehr kurzer Zeit (½ Stunde) eine sehr merkliche Abnahme der gesamten Blutgase. Der Gehalt an CO₂ sank in einem Falle von 43,2 auf 29,6 Proz. Weniger stark war die Abnahme des O-Gehaltes, in einem Versuche von 16 auf 11,7 Proz.; nach 24 Stunden blieb der O-Gehalt konstant. Der Stickstoff war entweder leicht vermehrt oder vermindert. Während die Verminderung der CO₂ sich leicht durch die geringere Plasmamenge erklärt, sollte man umgekehrt eine Vermehrung des O entsprechend die Zunahme der roten Blutkörperchen erwarten. Eine chemische Veränderung des Blutfarbstoffes ist nicht nachweisbar; trotzdem ist die Farbe des Blutes nach übereinstimmenden Angaben auffallend dunkel, Stockis glaubte daher eine allerdings ganz hypothetische funktionelle Alteration der roten Blutkörperchen annehmen zu müssen (wie auch Lesser), deren Stroma ja einen gewissen Einfluß auf die Absorption des O zu haben scheint, da Blutkörperchen schneller Sauerstoff aufnehmen als gelöstes Hämoglobin.

c) **Veränderungen der Nieren und des Harns.** — Eine sog. „Verbrennungsnephritis“ war schon älteren Autoren bekannt, aber nicht richtig gedeutet. Es handelt sich nicht um eine besondere Form von Nephritis, sondern um Hämoglobinurie.

Die Folgezustände der Lösung der roten Blutkörperchen durch Verbrennung unterscheiden sich nicht von der aus anderen Ursachen eintretenden Hämoglobinurie. Das in Lösung befindliche Hämoglobin wird durch die Nieren ausgeschieden und zwar durch die Glomeruli (dagegen hat sich neuerdings Levy ausgesprochen). In den gewundenen Kanälchen der Rinde sowie in den geraden Kanälchen scheidet sich das Hämoglobin in Gestalt unlöslicher stark lichtbrechender Kügelchen von bräunlich gelber Farbe aus, die miteinander und mit hyaliner Eiweißsubstanz zusammenfließen und bräun-

lich gefärbte Hämoglobinzylinder bilden, die auch im Harn zugleich mit gelöstem Hämoglobin auftreten. Das angebliche Vorkommen von Blut und Blutzylindern ist wohl stets auf Verwechslung mit Hämoglobinzylindern zurückzuführen. Ein Teil des Hämoglobins kann nachträglich in Methämoglobin übergehen.

Ponfick beschrieb einen solchen Fall von „Verbrennungsnephritis“ bei einer nach 16 St. tödlichen Verbrühung durch siedendes Öl.

Drei weitere typische Fälle von Hämoglobinurie bei tödlichen Verbrennungen ($\frac{1}{2}$ —2 Tage) sah Tschmarke⁶⁶⁾.

Auch E. Fränkel⁶⁵⁾ beobachtete 3 Fälle von Hämoglobinurie an der Leiche, darunter einen besonders schweren bei einer schnell tödlich verlaufenen Verbrennung; er war der Meinung, daß es sich um eine gleichzeitige toxische Einwirkung auf das Drüsenparenchym und auf die Blutkörperchen handelte.

Daß abgesehen von der Hämoglobinurie auch Eiweiß ausgeschieden werden kann, ist nicht zu bezweifeln. Dohrn⁴²⁾ gibt sogar an, daß unter 10 von ihm zusammengestellten Fällen (zum Teil im Leben, zum Teil an der Leiche) in 7 Eiweiß gefunden wurde, meist sogar reichlich. (Im Harn der Leiche ist das freilich nicht immer beweisend.) In einigen schweren Fällen war der Eiweißgehalt besonders hoch, in anderen fehlte er aber. Hämoglobin fand sich nur zweimal. Die Veränderungen der Nieren waren meist nur sehr geringfügig; nur in 2 Fällen (Tod nach 5 $\frac{1}{2}$ bzw. 47 Stunden) soll sich ausgedehnte Nekrose des Epithels der gewundenen Kanälchen und der aufsteigenden Schleifenschenkel gefunden haben (?) Wertvolle Angaben über Eiweiß- und Hämoglobinausscheidung verdanken wir Wilms (l. c.). In allen weniger ausgedehnten Verbrennungen (Beine, Arme, Schulter) war weder Eiweiß noch Blut nachweisbar; aber selbst in einer sehr ausgedehnten Verbrennung 2. Grades konnte anfangs weder Eiweiß noch Blutfarbstoff aufgefunden werden; bei schwereren Fällen tritt Eiweiß in der Regel vom 6., 7. oder 8. Tage an auf, um später wieder zu verschwinden, während Hämoglobinausscheidung stets nur im Anfang stattfindet, bei leichten Fällen aber nur in Spuren. Bei einer Verbrennung 3. Grades fast der Hälfte des Körpers bei einem 20jähr. Mädchen wurde aus 300 ccm Harn etwa 50 ccm „Hämoglobinmasse“ durch Zentrifugieren erhalten, in der zweiten Probe dagegen nur noch ganz geringe Mengen. In einem zweiten ähnlichen Falle betrug die Hämoglobinmenge nur etwa die Hälfte der vorigen.

Jedenfalls ist deutliche Hämoglobinurie nach Verbrennungen beim Menschen keineswegs eine konstante, und, wenn sie vorkommt, eine meist bald vorübergehende Erscheinung; die Menge des ausgeschiedenen Hämoglobins ist auch in schweren Fällen nicht so groß, daß sie auf eine erhebliche, das Leben stark gefährdende Lösung von roten Blutkörperchen hinweisen würde. Allerdings ist in Betracht zu ziehen, daß außer dem gelösten Hämoglobin ein großer Teil der Trümmer der roten Blutkörperchen von der Milz aufgenommen werden kann. Mit den Angaben über das klinische Verhalten stimmen auch unsere Erfahrungen an der Leiche vollkommen überein (s. unten).

Wilms konnte den wichtigen Nachweis führen, daß bei allen von ihm darauf untersuchten Fällen von Verbrennung im Harn Albumosen auftraten, und zwar schon frühzeitig, unabhängig von einem fieberhaften Zustand. Das Erscheinen von Produkten des Eiweißzerfalles im Harn erklärt sich teilweise durch die Zerstörung roter Blutkörperchen, besonders aber aus der Resorption

von Exsudaten aus dem geschädigten Gewebe (l. c. S. 423). Eine giftige Wirkung der Albumosen dürfte bei ihrer geringen Menge kaum in Betracht kommen.

Die gewöhnliche nächste Folge ausgedehnter Hautverbrennung ist mehr oder weniger vollständige Anurie, die kürzere oder längere Zeit anhält.

d) **Körperwärme.** — In der Regel sinkt die Körpertemperatur bald nach der Verbrennung (Kollaps), um nach einiger Zeit wieder zuzunehmen. Bei schnell tödender Verbrühung bei Tieren sah Sonnenburg⁶⁷⁾ die Temperatur im Rectum in sehr kurzer Zeit bis auf 44° C. steigen. Aber auch die Abkühlung auf die normale Höhe durch kalte Übergießungen konnte den tödlichen Ausgang, unter starkem Sinken des Blutdruckes, nicht verhindern.

v. Lesser⁴⁰⁾ konnte in einer Reihe von Tierversuchen große Verschiedenheiten in der Wärmeverteilung nachweisen; bei niedriger Axillartemperatur stieg das Thermometer im Rectum bis über 43°, in einem Fall (Verbrühung der unteren Körperhälfte) bis auf 44,9°.

Auch Markusfeld und Steinhaus⁶⁴⁾ fanden bei allmählicher Erhitzung der Ohren auf 56—66° bei Beginn des Versuches eine Rectumtemperatur von 40—40,5°, am Ende 43—45° C.; doch konnten sie ebenfalls durch Abkühlung vermittelst kalter Übergießungen den tödlichen Ausgang nicht aufhalten. Bei Erhitzung bis auf 70—75° nach vorausgegangener Unterbindung der Hauptgefäße der Ohren stieg die Temperatur nicht, sondern sank eher. Markusfeld und Steinhaus führen die Temperatursteigerung daher auf die direkte Erwärmung des Blutes zurück.

Bei kurz dauernder Verbrühung konnte sich Stockis nicht von einer Steigerung der Eigenwärme überzeugen; leichte Erhöhungen erklären sich durch lebhaftes Muskelaktion.

Beim Menschen sind oft sehr niedrige Kollapstemperaturen bis zu 33° in der Achselhöhle kurze Zeit nach der Verbrennung beobachtet, so in einem Falle von Billroth nach einer Pulverexplosion, während zuweilen gleichzeitig die Temperatur im Rectum oder der Vagina sehr hoch war (36,7° Achsel, 40,0° Vagina, Sonnenburg⁶⁷⁾ S. 24). In einem anderen Falle stieg die Temperatur in der Vagina kurz vor dem Tode auf 43,2°. Sonnenburg ist der Ansicht, daß der Tod in solchen Fällen infolge der Überhitzung des Blutes und nachfolgender Herzlähmung eintritt.

In einem von Bardeen⁶⁸⁾ zitierten Falle (Horvocks) betrug die Temperatur unmittelbar nach der Verbrennung 35—36° C., nach 24—48 Stunden 40—41° C. Auch Wilms fand Kollapstemperaturen von 35—36° in der Achsel, während in einigen Fällen die Rectumtemperatur (bis um 4°) höher war (35,4—39,4°). Wilms hat das Verdienst, den Fieberverlauf in einer Reihe von leichten und schweren Verbrennungen genau verfolgt zu haben, doch würde es zu weit führen, auf diese den späteren Folgezuständen der Verbrennungen zugehörigen Verhältnisse näher einzugehen.

Falk⁶⁹⁾ konnte nachweisen, daß bei Tieren nach Verbrennung die Körpertemperatur infolge vermehrter Wärmeabgabe sinkt, ähnlich wie bei gefirnigten Tieren, und er weist darauf hin, daß auch bei Menschen, besonders bei Kindern dieses Moment als Todesursache von Bedeutung sein könne. Tatsächlich kommt die Abkühlung hier aber kaum in Betracht.

e) **Nervöse Störungen, Blutdruck, Atmung.** — Die intensive Einwirkung umfangreicher Verbrennungen auf das Nervensystem liegt auf der Hand; an Stelle der anfänglichen lebhaften Schmerzüßerungen tritt bald ein

Zustand der Apathie oder auch großer Unruhe mit Delirien, die in Sopor und Coma übergeht; die Haut wird kühl, der Puls kaum fühlbar, die Atmung oberflächlich: das Bild des Kollapses. Der Tod kann überraschend schnell eintreten.

Frühzeitig hat man diese schweren nervösen Störungen und den Tod durch Reflexlähmung des Zentralnervensystems (Shock) infolge der Reizung der Nervenendigungen gedeutet (Dupuytren⁷²) p. 435 „Mort par excès de douleur“, und es ist gar nicht zu bezweifeln, daß diesem Moment in vielen Fällen eine sehr große, oft die größte Rolle als Todesursache zukommt, ganz besonders bei Kindern.

Falk⁷¹) kann nicht leugnen, daß die „Affizierung des Sensorium“ bei Verbrennungen etwas zur Vernichtung der Lebensäußerungen beitragen könne, er betrachtet sie aber nicht als Ursache des Todes, legt vielmehr das größte Gewicht auf die Herzlähmung infolge der Erweiterung eines großen Teils des Gefäßsystems.

Auch Billroth⁷⁰) gibt zu, daß ein großer Teil der Erscheinungen bei ausgedehnter Verbrennung als Folge der starken Reizung der Nervenzentren von der Peripherie aus erklärt werden könne nach Analogie anderer Verletzungen.

Sonnenburg⁶⁷) hat auf Grund einer größeren Versuchsreihe dieser Shock- oder Reflextheorie eine besondere Fassung gegeben, indem er den Satz aufstellte: „Der Tod nach ausgedehnten Verbrennungen ist bedingt durch reflektorische Herabsetzung des Gefäßtonus.“ Die Herabsetzung des Gefäßtonus äußert sich in dem schnellen Sinken des Blutdruckes, welches selbstverständlich bei Tieren und Menschen den Kollapszustand begleitet.

Sonnenburg suchte zu beweisen, daß nach vorausgegangener Rückenmarksdurchschneidung an der Grenze von Brust- und Lendenmark die Blutdruckkurve durch sämtliche Eingriffe (Verbrühungen, eventuell abwechselnd mit kalten Übergießungen) unbeeinflusst bleibt, während andernfalls nach der Verbrennung zunächst eine reflektorische Steigerung des Druckes durch Verengerung der Gefäße eintritt, auf die dann erst die allgemeine Erweiterung folgt.

v. Lesser⁴⁰) konnte sich in zahlreichen Verbrennungsversuchen mit Rückenmarksdurchschneidung nicht von einem Einfluß auf den Verlauf überzeugen, und kommt daher zu dem Schluß, „daß der Erregung der nervösen Endapparate des Hautorgans eine wesentliche Bedeutung bei dem rasch eintretenden Tode nach Verbrennungen nicht zukommt“ (l. c. S. 261).

Tschmarke⁶⁶) suchte dagegen die Richtigkeit der Theorie Sonnenburgs darzulegen, ohne jedoch neue Beweise dafür beizubringen.

Eine dem Kollaps vorausgehende und länger anhaltende Steigerung des Druckes als Folge der übermäßigen peripherischen Nervenreizung, die dann in das entgegengesetzte Extrem, die Lähmung übergeht, vermochte Wilms bei mehreren mit dem Riva-Roccischen Apparat untersuchten Menschen nicht nachzuweisen; der Druck betrug fast konstant 120—130 mm und sank dann bei einer schweren tödlichen Verbrennung schnell bis zum Tode, während er sich bei nicht tödlichen Verbrennungen auf der gleichen Höhe erhielt. Indes ist dabei zu berücksichtigen, daß seit dem Eintritt der Verbrennung doch immerhin einige Zeit verstrichen war, ehe der Blutdruck bestimmt werden konnte. Eine vorhergegangene Steigerung ist also nicht ausgeschlossen, wenn auch schwerlich von Bedeutung.

Die mehrfach unternommenen Versuche, anatomische Veränderungen im Zentralnervensystem als Ausdruck der nervösen Störungen, sei es als Folge von Blutveränderungen, sei es als reflektorische Schädigung der Ganglienzellen durch die peripherische Reizung, nachzuweisen sind bisher nur von geringem Erfolg gekrönt gewesen.

Wie erwähnt, wurden die schweren Hirnerscheinungen nach Verbrennung von Klebs, Silbermann und anderen auf Gefäßveränderungen, Thrombosen zurückgeführt. Von anderer Seite wurde der Versuch gemacht, zur Erklärung der ersteren Veränderungen an den Ganglienzellen nachzuweisen.

Parascandolo⁷⁴) beschreibt sehr intensive Veränderungen, nicht bloß der Ganglienzellen (Zerfall der Nisslschen Körper, Zerfall der Protoplasmafortsätze), sondern sogar Formveränderungen der grauen Substanz, Schwund der Hinterhörner (!), sowie Degenerationen der Randzone und der Hinterstränge bei Hunden und Kaninchen, die 4–5 Tage nach schweren Verbrennungen verschiedener Art gestorben waren.

Ähnliche Veränderungen fand Mirto⁷⁵) an den Ganglienzellen des Gehirns bei Tieren nach dem Tode durch akuten Shok nach ausgedehnten Verbrennungen, stärkere Degeneration der Ganglienzellen und der Nervenfasern nach 7–10tägiger Dauer.

Auch Scagliosi⁷⁶) fand bei einem 48 Stunden nach der Verbrennung gestorbenen Mädchen die Nisslschen Körper der Ganglienzellen des Großhirns und der Purkinjeschen Zellen in staubartige Partikel zerfallen. Bei Kaninchen zeigten die Ganglienzellen 2, 6, 12 und 24 Stunden nach Verbrühung der hinteren Extremitäten schwere Veränderungen, Zerfall der Nisslschen Körper, nach 36 Stunden Vakuolenbildung und Aufhellung. Scagliosi glaubt diese Veränderungen nicht auf die Hitzewirkung als solche, sondern auf Toxine zurückführen zu müssen.

Korolenko⁷⁷) stellte im Anschluß an einen Befund Uskoffs am Plexus solaris eines an Verbrühung durch heißen Dampf nach 1½ Tagen plötzlich gestorbenen Mannes sehr zahlreiche Dampfverbrühungen bei Kaninchen an und fand hier die Ganglienzellen des Plexus in ähnlicher Weise verändert, stark geschrumpft, intensiv gefärbt, die Kerne meist undeutlich und verkleinert; bei längerer Dauer waren die Zellen wieder größer, durchscheinender, füllten die Kapseln ganz aus und schienen sich wiederherzustellen.

Helstedt vermochte dagegen bei sehr sorgfältiger „vitaler Fixation“ in den Ganglienzellen des Gehirns, des Plexus coeliacus und des Rückenmarks bei zwei Kaninchen nach akuter Verbrennung keine Veränderung, speziell der Nisslschen Körper nachzuweisen.

Die Einwirkungen der Verbrennung auf das Nervensystem und den Blutdruck hängen eng zusammen mit dem Verhalten der **Atmung** und des **Pulses**.

Bunzel⁷⁸) konnte nachweisen, daß bei Kaninchen beim Eintauchen der Ohren in Wasser von 53° sofort eine nicht unbeträchtliche Steigerung des Blutdruckes eintrat, „die wohl reflektorisch durch den Schmerz ausgelöst wurde“; mit der Herausnahme aus dem Wasser sank der Druck auf eine geringere Höhe als vorher (z. B. vor der Verbrühung Druck 114 mm, nach dem Eintauchen 134 mm, nach der Herausnahme 108–96 mm). Gleichzeitig erfolgte eine wesentliche Unregelmäßigkeit und Beschleunigung der Atmung, die sich nach wenigen Minuten zu einer wirklichen Tachypnoe von enormer Frequenz steigerte und die am meisten an die „Wärmedyspnoe“ (Ackermann, Mertschinsky) erinnerte. Auch die Verbrühung eines Ohres allein genügte zur Hervorbringung dieser Erscheinung. Eine Erhöhung der Eigenwärme konnte hier nicht in Frage kommen, da das Maximum der Temperatursteigerung nur 0,8° (in recto) betrug. Es mußte daher auch dieser Vorgang auf eine starke reflektorische Erregung des Atemzentrums durch den Schmerz bezogen werden. Durchschneidung der Ohr-

nerven und des Halssympathicus verhinderten in fast keinem Falle weder die Blutdrucksteigerung noch die Atmung, es gelang also nicht, das Ohr ganz anästhetisch zu machen; auch bei tiefer Chloralnarkose trat noch eine Vermehrung der Atemfrequenz ein.

Die genauesten Untersuchungen über die nervösen Störungen und ihre Folgen verdanken wir Stockis⁴⁹⁾, der ebenfalls eine sofort nach der Verbrühung eintretende Steigerung des Blutdruckes und der Atmung erhielt, die nach kurzer Zeit allmählich abnahm, während der Puls nach vorübergehender Verlangsamung frequenter, dann wieder langsamer wurde.

Durchschneidung des Cervikalmarks hatte sofort starke Herabsetzung des Blutdrucks zur Folge, die auch durch Verbrühung der Hinterbeine nicht geändert wurde; war dagegen das Dorsalmark durchschnitten, so hatte Verbrühung der Hinterbeine keine, die der Vorderbeine dagegen deutliche Drucksteigerung und zugleich vorübergehende Steigerung der Atmung zur Folge.

Durchschneidung des Vagus hatte erhebliche Verminderung des Blutdruckes zur Folge, der dann durch Verbrühung der Hinterextremitäten sofort stark anstieg, die vorübergehende Pulsbeschleunigung erklärt sich durch Reizung der Acceleratoren, die dann einer Lähmung Platz machte.

Die Steigerung der Atemfrequenz vermag Stockis ebensowenig wie Bunzel auf Erhöhung der Blutwärme zurückzuführen. Sie trat (ebenso wie die Drucksteigerung) auch bei Ausschaltung der Zirkulation in den verbrühten Hinterextremitäten durch Verschluß der aorta abdominalis ein. Auch die Exstirpation der Großhirnhemisphäre in Chloroformnarkose verhinderte ihr Auftreten nicht, ebensowenig Kokainisierung (selbst bei Lumbalanästhesie), da der Schmerz hierdurch nicht ganz beseitigt wurde. Auch tiefe Chloroformnarkose konnte zwar erhebliche Drucksteigerung, aber nicht die anfängliche Vermehrung der Atemfrequenz und Pulsbeschleunigung verhindern. Durch diese und eine Reihe weiterer Versuche gelangte Stockis zu dem Ergebnis, daß infolge der schweren Verbrennungen eine Lähmung oder funktionelle Zerstörung des verlängerten Markes entstehe, die sich durch Schwund der Erregbarkeit der zugehörigen Nervenfasern und des Tonus der zentrifugalen Fasern charakterisiert und zum Tode führt („Shok“). Er hält diese Wirkung aber nicht durch die sensible Reizung (Schmerz), sondern durch die thermische Reizung bedingt, auch wenn diese unbewußt ist und nicht als Schmerz empfunden wird („Verbrennungsshok“ bei den anästhesierten Tieren, analog dem traumatischen Shok). Dieser Shok kann akut, in wenigen Stunden — bei sehr empfindlichen Tieren fast momentan — töten, aber auch verlangsamt sein und doch deutlich alle Zeichen der bulbären Paralyse darbieten.

g) **Stoffwechsel.** Die schwere Störung der Innervation, die entweder als akuter Shok oder mehr verlangsamt (als Shok ralenti) zum Ausdruck kommt, äußert sich in Veränderungen des gesamten Stoffwechsels, die Stockis sehr eingehend untersuchte. Bereits Trojanoff⁵⁰⁾ hatte durch kalorimetrische Versuche nachgewiesen, daß das verbrannte Tier weniger Wärme produziert und abgibt, als das gesunde, und daß die Oxydationsprozesse, soweit sie in der Harnstoffbildung zum Ausdruck kommen, herabgesetzt sind.

Ohne auf die Einzelheiten dieser wichtigen Versuche einzugehen, können wir hier nur die wesentlichen Ergebnisse mitteilen. Die Versuche wurden ausschließ-

lich an Hunden vorgenommen, deren Ausscheidungen durch Harn und Fäces bei gleicher Ernährung eine Reihe von Tagen vor und je nachdem nach der Verbrennung bestimmt wurden (im Harn Gesamtstickstoff, Harnstoff, Harnsäure und Alloxurkörper, Chloride, Phosphorsäure, in den Fäces Stickstoff, Chloride und Phosphorsäure). Die verbrühten Tiere wurden mit normalen Kontrolltieren verglichen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß nach der Verbrennung nicht selten vollständige Anurie eintritt, in anderen Fällen Hämoglobinurie, außerdem Verweigerung jeder Nahrung. Ferner sind diejenigen Fälle zu unterscheiden, in denen der Tod innerhalb von 24 Stunden eintrat, und solche, in denen 3—23 Tage bis zum Tode verstrichen. In der ersten Reihe zeigt sich ein Absinken sämtlicher Bestandteile entsprechend der Inanition, besonders der Chloride, das aber noch stärker ausgeprägt ist. In der zweiten Reihe zeigt sich eine mehr oder weniger schnelle Zunahme der Stickstoffausscheidung, während die Chloride und Phosphate wenig vermehrt sind. Die Vermehrung betrifft den Gesamtstickstoff und die Alloxurkörper, während der Harnstoff eher vermindert ist. Auch der respiratorische Gasaustausch ändert sich. Unmittelbar nach der Verbrennung steigert sich sowohl der O-Verbrauch, als die CO_2 -Ausscheidung für mehrere Stunden (mit einer Ausnahme bei einem Kaninchen, bei dem der Tod schon nach 3 Stunden erfolgte), worauf die Gasmengen unter die Norm herabsinken. Auch der Respirationsquotient kann sich vermindern. Die anfängliche Vermehrung des Gaswechsels glaubt St. auf die gesteigerte Muskeltätigkeit nach der Verbrennung zurückführen zu können.

Eine große Anzahl kalorimetrischer Messungen ließ ebenfalls zwei Reihen von Ergebnissen unterscheiden; in der einen handelt es sich um die Fälle, in denen als Todesursache allein der akute oder der verlangsamte Shok in Frage kam, in der andern um solche Tiere, die dieser Wirkung mehr oder weniger entgangen waren. Die erste Reihe zeigte eine erhebliche Verminderung der Wärmeproduktion entsprechend der geringeren Energie der Oxydationsprozesse, die zweite dagegen eine Steigerung der abgegebenen Wärme, die St. auf vermehrte Strahlung durch die stark erweiterten Hautgefäße zurückführt.

h) **Toxische Wirkungen.** Die Intoxikationstheorie des Verbrennungstodes hat im Laufe der letzten Jahre immer mehr Anhänger gefunden, doch sind auch in dieser Hinsicht die Ergebnisse der zahlreichen Untersuchungen keineswegs übereinstimmend.

Der Gedanke, daß die Folgezustände der Verbrennung auf einer Intoxikation beruhen, mußte sich besonders mit Rücksicht auf die schweren nervösen Zustände, die schnell eintretende Apathie, Somnolenz, die Störungen der Herztätigkeit und der Atmung aufdrängen, für die sich handgreifliche anatomische Veränderungen der inneren Organe nicht nachweisen ließen.

Wir können dabei zunächst von der älteren, sogenannten Retentionstheorie absehen, nach welcher eine Giftwirkung (z. B. Retention von Ammoniak nach Billroth⁷⁹⁾ durch Unterdrückung der Hautperspiration wie beim Firnissen der Haut entstehen sollte, eine Annahme, die auf irrigen Voraussetzungen beruhte. Eine Giftwirkung bei der Verbrennung könnte entweder zustande kommen durch Resorption von Substanzen, die sich in den verbrannten äußeren Weichteilen bilden oder durch Stoffwechselprodukte, die im Anschluß an die Verbrennung im Organismus entstehen (Autointoxikation). Die von Lustgarten⁷⁹⁾ angenommene Resorption von Giftstoffen, die durch Bakterienwirkung gebildet sein sollten, kommt für den Frühtod nach Verbrennungen nicht in Frage. Auch die von Catiano⁸⁰⁾ behauptete Bildung von Blausäure aus ameisensaurem Ammoniak in den Verbrennungsprodukten der Haut hat sich nicht bestätigt.

Reiß⁸¹⁾ stellte fest, daß der Harn von Verbrannten schon in geringer Menge (1 cm) Mäuse unter Auftreten von Sopor und Coma tötet, während Harn von Gesunden unschädlich sei. Er vermutete, daß die giftige Substanz Pyridin sei, welches sich bei der Verbrennung der Haut bildet, und konnte

Pyridin-ähnliche Körper auch tatsächlich im Harn nachweisen. Spiegler und Fraenkel⁸²⁾ konnten dies bestätigen. Nach Wilms ist aber das Pyridin relativ ungiftig.

Die Verbrennungsversuche von Scholz⁴⁸⁾ und andern unter Abschluß des Blutes während der Erhitzung auf 40—70° und nachträglicher Wiederherstellung der Zirkulation — ohne allgemeine nachteilige Folgen — sprachen gegen die Bildung und Resorption toxischer Substanzen in den verbrannten Teilen.

Kijanitzin⁸³⁾ fand zwar im Blut und in den Organen, sowie im Harn der durch Verbrühung gestorbenen Tiere nach dem Verfahren von Stas—Otto—Brieger ein Ptomain, das auf Frösche und Kaninchen ähnlich giftig wirkte wie Muskarin und Peptotoxin; die Vorstellungen über die Bildungsweise dieses Ptomains sind indes ganz unhaltbar. Boyer und Guinard⁴⁷⁾ bestätigten die giftige Wirkung des Harns verbrannter Hunde, der Kaninchen in einer Menge von 9, 12, 70 bis 140 ccm (!) pro Kilo tötete, während von normalem Harn mehr als 200 ccm vertragen wurden.

Wilms³⁵⁾ konnte dagegen nachweisen, daß der Harn von mehreren Menschen mit leichteren Verbrennungen bei Tieren gar keine giftige Wirkung hatte; auch der hämoglobinreiche Harn eines Falles von tödlicher Verbrennung hatte nach subkutaner Injektion von 1—1½ ccm bei Mäusen nur vermehrte Harnabsonderung und vorübergehend etwas ruhigeres Verhalten zur Folge; ebenso verhielt sich der Harn in einer Reihe anderer schwerer Fälle von Verbrennung, selbst bei Injektion von 5 ccm und mehr bei Meerschweinchen und Kaninchen.

Einen andern Weg des Nachweises einer toxisch wirkenden Substanz schlug Weidenfeld³⁶⁾ ein, indem er von der Betrachtung ausging, daß die Wirkung der Verbrennung im ganzen im gleichen Verhältnis mit der Ausdehnung der verbrannten Haut zunehme, und daß die Entstehung einer giftig wirkenden Substanz nur in der verbrannten Haut selbst gesucht werden könne. Er führte daher ausgeschnittene Stücke der verbrannten Haut von Meerschweinchen und Kaninchen teils in die Bauchhöhle, teils in das subkutane Gewebe ein. Er fand, daß Meerschweinchen nach Einverleibung von 120—140 cm² gekochter Haut starben, während die Einführung nicht gekochter Haut vertragen wurde; je nach der Größe der Hautstücke erfolgte der Tod langsamer oder schneller unter Symptomen von Schwäche und Sopor. Ähnlich verhielten sich Kaninchen. Doch konnten hier die Hautstücke entsprechend ihrer geringen Dicke sehr viel größer sein. Einführung von 250 cm² gekochter Kaninchenhaut unter die Haut hatte zwar nicht den Tod, aber die Bildung eines Abzesses zur Folge. Diese Versuche lassen verschiedene Deutungen zu, und sind keineswegs einwandfrei.

Helstedt¹⁴⁾ kam denn auch bei sorgfältiger Nachprüfung zu wesentlich anderen Ergebnissen. Von 10 Meerschweinchen, denen 250 g gekochter Haut in kleinen Stücken in die Bauchhöhle eingeführt wurden, blieben vier am Leben, sechs starben an Peritonitis durch Infektion; von 10 Tieren, denen ungekochte Haut eingebracht worden war, blieben zwei am Leben, acht starben an Infektion. Auch die Einführung verbrannter Haut unter die Cutis hatte im wesentlichen ein negatives Ergebnis. Helstedt konnte also die giftige Wirkung der erhitzten Haut in keiner Weise bestätigen. Ebenso konnte Pfeiffer⁴⁴⁾ nachweisen, daß in aufgekochter Haut (und anderen Weichteilen) präformiertes Gift nicht vorhanden ist, daß also die Angaben Weiden-

felds nicht zu Rechte bestehen. Die giftige Wirkung des Harnes und des Blutserums verbrannter Tiere wurde durch Pfeiffer zum Gegenstand einer ausgedehnten Versuchsreihe gemacht. Normaler Harn und normales Blutserum erwiesen sich bei Injektion von 0,5—1,0 bei Mäusen ungiftig, erzeugten auch keine Nekrose bei Meerschweinchen.

Pfeiffer kam nicht zu der Überzeugung, daß sich das „Verbrennungsgift“ am Orte der Hitzewirkung und durch diese allein bilde. Er nahm an, daß „das Eiweißmolekül“ durch die Hitzewirkung verändert werde und daß unter Aufnahme der ursprünglich ungiftigen Substanz das giftige Produkt sich daraus abspalte (l. c. 419).

Bei Injektion des Harns verbrannter Tiere gingen Mäuse unter charakteristischen Erscheinungen zugrunde, bei subkutaner Injektion bei Meerschweinchen entstanden tiefgreifende Nekrosen, die nach der Abstoßung granulierende Geschwüre zurückließen. Der Harn von 41 verbrannten Kaninchen erwies sich bei 61 Einzelprüfungen 41 mal als giftig, 17 mal als ungiftig, 3 mal als zweifelhaft. Die Giftigkeit tritt am häufigsten nach Ablauf von 24 Stunden auf und nahm dann ab. Die alkalische Reaktion des Harns ging frühestens 20 Stunden nach der Verbrennung in die saure über; von 20 sauren Harnproben erwiesen sich 17 als giftig, 3 als ungiftig.

Das Serum von 13 Tieren wurde 25 mal untersucht, es erwies sich 13 mal als giftig, 10 mal als ungiftig, 2 mal zweifelhaft. Der Gehalt an Hämoglobin spielte weder beim Serum noch beim Harn eine Rolle. Das Gift zeigte eine intensive und charakteristische Wirkung auf das Zentralnervensystem, die sich zunächst durch ein Stadium der Reizung, dann der Lähmung auszeichnete; der Tod erfolgte durch Stillstand der Atmung. Außerdem erzeugte das Gift lokale Nekrose der Haut, ohne Wirkung auf das Zentralnervensystem.

Tatsächlich wäre es auch schwer zu verstehen, daß bei einer ganz oberflächlichen Verbrennung zweiten Grades schon in den ersten Stunden so große Mengen toxischer Substanzen aus dem nekrotischen Material, das fast nur der Epidermis angehört, gebildet werden könnten, um so schwere Wirkungen herbeizuführen. Die abgetötete Schicht löst sich überdies sehr schnell aus dem Zusammenhang; das Zurückbleibende sind mehr oder weniger geschädigte Reste der Epidermisschichten und der oberflächlich geschädigte Papillarkörper. Mit „gekochter“ Meerschweinchen- oder Kaninchenhaut haben diese Veränderungen der menschlichen Cutis sehr wenig (oder gar keine) Ähnlichkeit. Bei einer tiefgreifenden Verbrennung der Cutis wäre die Bildung und Resorption schädlicher Produkte verständlicher, doch müßte man auch hier annehmen, daß das, was resorbiert wird, nur von der Grenze der nekrotischen Schichte stammen kann (Wilms). Auch ist zu berücksichtigen, daß bei aseptischem Verhalten die etwa zur Resorption gelangenden Stoffe sich nicht wesentlich von den bei anderen aseptischen Nekrosen der Haut oder innerer Organe sich bildenden unterscheiden, von deren allgemeiner Giftwirkung wenig bekannt ist. Ich erinnere beispielsweise an die aseptische Nekrose des Fötus bei Extrauterinschwangerschaft oder bei Austritt aus dem Uterus, wo die Menge des nekrotischen Materials diejenige bei oberflächlichen Verbrennungen weit übertrifft. Bei anderen Nekrosen äußerer Teile läßt sich die Resorption etwaiger Zersetzungsprodukte des nekrotischen Gewebes schwer oder gar nicht getrennt von den gleichzeitig entstehenden Produkten der bakteriellen Zersetzung beobachten, die in den Anfangsstadien der Verbrennung so gut wie ausgeschlossen sind. Die später auch bei dieser auftretenden Zersetzungen infolge der Anwesenheit von Mikroorganismen (z. B. Streptokokken wie in einem von Tschmarke⁶⁶⁾ mitgeteilten Fall) bedingen wohl die eiterigen Entzündungen und die septische Allgemeininfektion in den

späteren Stadien, haben aber mit den hier in Frage kommenden toxischen Zuständen nichts zu tun. Daß eine gewisse Menge von Zerfallsprodukten der Eiweißkörper sich bei dem Prozeß an der Oberfläche der Haut bilden und zur Resorption gelangen kann, ist wohl anzunehmen, ihre Giftwirkung ist aber aus den angeführten Gründen nicht hoch zu veranschlagen. Daß diese Stoffe geeignet sind, nach Ablauf der ersten Tage auch in leichteren Fällen eine allgemeine Reaktion hervorzurufen, die sich in Gestalt einer ziemlich typischen Fieberkurve äußert, hat Wilms³⁵⁾ an einer größeren Zahl von Fällen nachgewiesen. Dieser Autor konnte ferner, wie bereits oben erwähnt, als zweifelloses Produkt des Eiweißzerfalls im Harn bei Verbrennungen sehr regelmäßig Albumosen nachweisen, deren Auftreten dem Fieber schon vorausgehend, doch möchte Wilms sich mit berechtigter Vorsicht noch nicht darüber äußern, wie weit diese an der schweren Allgemeinwirkung beteiligt sind. (Ich möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, daß bei der Resorption eines großen pneumonischen Exsudates in kurzer Zeit sehr viel größere Mengen von Produkten des Eiweißzerfalls zur Aufnahme gelangen, wozu noch Bakterientoxine hinzukommen.) Die im Harn auftretenden angeblich giftigen Stoffe sind durchaus problematischer Natur, bei den Harninjektionen von Reiß, Pfeiffer und anderen handelt es sich nie um reine Substanzen, sondern um mehr oder weniger unreine Körper, bei denen wohl auch Bakterieninfektion nicht immer ausgeschlossen ist. Auch über die Natur der aus den inneren Organen verbrannter Tiere dargestellten „Ptomaine“ (Ajello und Parascandolo⁴⁶⁾ u. a.) läßt sich kein bestimmtes Urteil abgeben. Parascandolo⁷⁴⁾ hat angeblich auch die gleichen Veränderungen der Ganglienzellen, wie nach Verbrennungen bei Tieren gefunden, die nach Injektion der isolierten „Verbrennungsgifte“ gestorben waren, doch kann man diesen Befunden schwerlich eine besondere Bedeutung zuschreiben.

i) **Pathologisch-anatomische Befunde** beim Menschen. Veränderungen der inneren Organe, die für den Fröhrtod nach Verbrennungen an sich charakteristisch sind, gibt es nicht. Im allgemeinen findet man Hyperämie der Luftwege, der Lungen und der Organe der Bauchhöhle; selbstverständlich kommen dabei Verschiedenheiten je nach dem Orte der Verbrennung vor. Besonders wichtig ist die in vielen Fällen von Fröhrtod nach wenigen Stunden, auch bei Freibleiben der Kopfhaut sich findende enorme venöse und arterielle Hyperämie der weichen Häute und der Marksubstanz, sowie intensive Rötung der grauen Substanz, die mit starker Schwellung des ganzen Gehirns verbunden ist — das Bild einer schweren Gehirnkongestion, die jedenfalls von Bedeutung für die Erklärung der Gehirnsymptome ist. In einem vor kurzem von mir sezierten Falle, bei einem Manne, der etwa 24 Stunden vor dem Tode eine schwere Verbrennung der Kopf- und Gesichtshaut, sowie beider Hände durch eine Gasexplosion erlitten hatte, war die ganze Kopfhaut in hohem Grade ödematös geschwollen, und die blutreiche Pia mater war ebenfalls stark ödematös, doch ohne deutliche Leukocytenanhäufung. Bei einem anderen Sitz der Verbrennung kann das Ödem ganz fehlen. Auch leicht entzündliche Veränderungen der weichen Häute werden beschrieben (Dohrn⁴²⁾). Die Lungen zeigen außer Blutfülle in der Regel gar keine Veränderungen; in einigen Fällen wird mikroskopisch Fettembolie gefunden. Aschoff⁸⁴⁾ fand in zwei Fällen Embolie von Riesenkernzellen aus dem Knochenmark in den Kapillaren, ebenso auch bei Tieren nach Verbrühung. Thromben sind weder makro- noch mikro-

skopisch zu finden, haben jedenfalls für den akuten Verbrennungstod keine Bedeutung.

Am Herzen werden Blutaustritte unter dem serösen Überzug gefunden; die Herzmuskulatur zeigt keine auffallende Veränderung. Das Herz, besonders der rechte Ventrikel und Vorhof, ist stark gefüllt, das Blut flüssig mit wenig weichen Gerinnseln.

Seitdem Curling⁸⁵⁾ im Jahre 1842 eine Anzahl von Beobachtungen von **Blutungen und Geschwüren im Duodenum** mitteilte, hat man diese vielfach für besonders häufig bei Verbrennungen gehalten, aber durchaus nicht mit Recht. Lubarsch⁸⁶⁾ teilt mit, daß er am häufigsten hyaline Thromben in den Gehirn- und Magen Gefäßen gefunden habe. Rokitsansky⁸⁷⁾ erwähnt, daß zuweilen beträchtliche Blutungen im Darm nach intensiven und ausgebreiteten Verbrennungen der Bauchhaut vorkommen. Dabei findet man die Darmschlingen intensiv gerötet. Mendel⁸⁸⁾ tritt besonders nachdrücklich für die Häufigkeit der Duodenalgeschwüre ein, von denen er viele Fälle zusammenstellt. Klebs⁸⁹⁾ fand bei einem 13jährigen Knaben, der 24 Stunden nach ausgedehnter Verbrennung der Haut gestorben war, sehr zahlreiche hämorrhagische Erosionen auf der Höhe der Falten der Darmschleimhaut, von der Papille bis $2\frac{1}{2}$ Fuß nach abwärts; Ponfick⁹¹⁾ sah in einem Falle von Verbrennung der Körperoberfläche durch Hineinfallen in eine mit siedender Flüssigkeit gefüllte Zuckersiedepfanne (Tod nach 18 Stunden) punkt- und streifenförmige bräunliche Substanzverluste in der Magenschleimhaut, einige ganz kleine auch im Duodenum; die Rötung nahm nach abwärts, besonders auf der Höhe der Falten im Coecum und Colon zu und bildete zirkuläre Blutwülste in der Flexur und im Rectum. Solitärfollikel und Peyersche Haufen waren geschwollen, milchweiß. Im Darm fand sich wenig schleimig-wässriger Inhalt. In einem der fünf Fälle von Dohrn⁴²⁾ (Nauwerck) fanden sich ausgedehnte Blutungen im Duodenum vom Pylorus bis zur Papilla duodeni. Welti⁶²⁾ beschrieb ein Magengeschwür bei einem 20jährigen Manne, der 15 Tage nach der Verbrennung gestorben war.

Die Häufigkeit dieser Veränderungen ist jedenfalls in hohem Grade übertrieben worden, wir haben seit Jahren auf das Vorkommen derselben bei Leichen Verbrannter geachtet, haben aber unter einer großen Zahl von Fällen (ca. 50) niemals ein ausgebildetes Duodenalgeschwür gefunden, in einzelnen Fällen kleine hämorrhagische Erosionen des Magens und im Anfang des Duodenum. Das, was man häufiger sieht, ist eine mehr oder weniger diffuse blutige Infiltration der Schleimhaut, besonders auf der Höhe der Falten, von der nicht einmal sicher ist, ob sie nicht größtenteils kado-veröser Natur ist.

Die Nierenveränderungen sind schon oben erwähnt worden; schwere Formen von Hämoglobinurien finden sich beim Menschen selten, was sich schon daraus erklärt, daß die Hämoglobinausscheidung in kurzer Zeit abläuft, besonders da die Menge des gelösten Hämoglobins in der Regel nur gering ist. Abgesehen davon sind die Veränderungen der Nieren meist ganz unbedeutend.

Als besonders charakteristisches Beispiel sei folgender neuerdings vorgekommener Fall angeführt:

Bei einem 12jährigen Mädchen, welches ca. 5 Stunden nach einer ausgedehnten oberflächlichen Verbrennung zweiten Grades des größten Teiles der Haut des Rumpfes, der Oberschenkel und eines Teiles der Arme gestorben war (Spirituskocherexplosion

28. VII. 07), fand sich außerordentlich starke Blutfülle des Gehirns, der weichen Häute und der Marksubstanz, starke Rötung der grauen Substanz und starke Schwellung des ganzen Gehirns (Gew. 1540 g), ferner starker Bluteichtum der Lungen und der Bauchorgane; das Blut war überall flüssig und zeigte mikroskopisch nur spärliche Zackenformen, nur einzelne Blutkörperchen mit feinen fadenförmigen Anhängen, und spärlichen kleinen glänzenden Kügelchen von verschiedener Größe. Die Schleimhaut der zusammengezogenen Harnblase war mit einer dicken schmierigen Schicht von dunkel-sepiabrauner Farbe bedeckt, die mikroskopisch aus dichten Massen von glänzenden schwach bräunlichen Körnchen von verschiedener Größe bis zu der eines halben Blutkörperchen bestand. Die abgestoßenen Blasenepithelien waren teilweise bräunlich gefärbt. In der Niere fanden sich nur sehr spärliche bräunliche körnige Zylinder in der Marksubstanz. Die Ausscheidung des gelösten Hämoglobin war also fast vollständig abgelaufen, ebenso die Blutveränderung. (Zusatz bei Korrektur.)

Auch die Leber zeigt keinen wesentlichen Befund. Bei höheren Graden der Bluterstörung kann wohl vermehrte Gallensekretion eintreten, wie in anderen Fällen von Hämoglobinämie. Die Milz ist gewöhnlich nicht vergrößert.

Selbstverständlich ändert sich das anatomische Bild wesentlich mit der längeren Dauer des Lebens nach der Verbrennung. Das Auftreten von Entzündungen in der Lunge und anderen Organen, von Thromben in den größeren Gefäßen (cf. Sonnenburg⁶⁷)) gehört nicht mehr zu den unmittelbaren Folgen der Hitzewirkung und kann daher hier nicht genauer erörtert werden. Es sei hier auf die statistischen Zusammenstellungen von Schjerning⁵¹) von 277 Sektionsbefunden nach Verbrennung, darunter 154 von innerhalb dreier Tage Gestorbenen, hingewiesen.

Bardeen⁶⁸) lenkte die Aufmerksamkeit auf Veränderungen der Lymphdrüsen, die in fünf akuten Fällen von 4--9stündiger Dauer von ihm nachgewiesen werden konnten; sie bestanden im wesentlichen in einer ödematösen Schwellung und in der Bildung zahlreicher kleiner Nekroseherde in den Follikeln, die an die bei Diphtherie vorkommenden erinnern und wahrscheinlich toxischen Ursprungs sind (ob aber als Folgen der Verbrennung?). Starke Schwellung der lymphatischen Follikel findet man häufig, besonders bei Kindern.

Fassen wir die im vorstehenden zusammengestellten klinischen, experimentellen und pathologisch-anatomischen Befunde zusammen, so können wir uns nur der von Wilms, Stockis, Dohrn und anderen geäußerten Ansicht anschließen, daß eine einheitliche Ursache des Verbrennungstodes nicht existiert.

Der Tod kann die ausschließliche Folge des akuten Shoks sein, der hemmend auf die Zentren der vitalen Funktionen (Respiration, Zirkulation und Stoffwechsel) wirkt. Bleibt das Leben über die ersten Stunden hinaus erhalten, so kann sich in den nervösen Zentren, besonders der Medulla oblongata eine allmählich zunehmende Paralyse („Shok ralenti“ Stockis), als Ursache des Todes entwickeln, die die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegenüber anderen krankhaften Störungen herabsetzt (s. d. eigentümlichen Fall von Seydel⁵²), Tod an Kollaps am 5. Tage!).

Die schwere Zirkulationsstörung, besonders im Gehirn, z. T. auch in den Lungen und den Bauchorganen ist von großer Bedeutung; sie ist aber nicht abhängig von mechanischen Hindernissen (Thromben), sondern kann nur auf einer (Vasomotoren-)Lähmung der Gefäßwände und einer Insuffizienz der Herzfähigkeit beruhen. Der Blutveränderung kann nur in solchen Fällen, wo

sie einen besonders hohen Grad erreicht, eine größere Bedeutung zugeschrieben werden.

Eine erhebliche Mitwirkung giftiger Substanzen bei dem akuten Verbrennungstode ist nicht bewiesen.

III. Allgemeine Wirkung hoher Temperatur. Steigerung der Eigenwärme (Hyperthermie).

Eine **Hyperthermie** kann auf verschiedene Weise zustande kommen; erstens durch vermehrte Wärmeproduktion durch gesteigerte Stoffwechselvorgänge bei nicht ausreichender Wärmeabgabe, oder durch Verminderung der Wärmeabgabe, ohne oder mit gleichzeitiger Steigerung der Produktion, endlich auch durch vermehrte Wärmezufuhr von außen durch Leitung und besonders durch Strahlung.

Unter dem Gesichtspunkt der äußeren Krankheitsursachen kommen hier ausschließlich die beiden letzten Arten in Betracht. Die eingehende Darstellung der Hyperthermie und besonders derjenigen der ersten Art muß einem späteren Abschnitt vorbehalten bleiben.

Durch die Fähigkeit der Wärmeregulierung vermag sich der Körper der warmblütigen Tiere und des Menschen in hohem Grade der Steigerung der umgebenden Temperatur anzupassen, und zwar in erster Linie durch Steigerung der Wärmeabgabe (Physikalische Regulation Rubners), deren wichtigste Quellen Strahlung, Leitung und Wasserverdunstung sind. Die Abgabe durch die beiden erstern kann nur in Betracht kommen, solange die Temperatur der Umgebung unter der des Körpers liegt; bei der Abgabe durch Wasserverdunstung spielt der Feuchtigkeitsgehalt des umgebenden Mediums eine sehr große Rolle; die Wasserverdunstung ist um so größer, je trockener die umgebende Luft ist.

1. Experimentelle Erzeugung von **Hyperthermie bei Tieren.**

Die ersten Versuche dieser Art sind schon von Provoost und Fahrenheit auf Boerhaaves⁹²⁾ Veranlassung gemacht worden.

Die von Boerhaave mitgeteilten Ergebnisse dieser Versuche sind von großem Interesse und haben sich später als durchaus zutreffend erwiesen, abgesehen von der angeblich dabei beobachteten fauligen Zersetzung. Die Versuche wurden in dem auf 63° C erhitzten Trockenraum einer Zuckerraffinerie angestellt. Ein Sperling starb darin unter außerordentlich beschleunigter, angestrenzter Atmung in 7 Minuten; ein Hund von 10 Pfund Gewicht fing nach 7 Minuten an, immer schneller und angestrenzter zu atmen mit offenem Maule und heraushängender Zunge, profuser Speichelabsonderung; nach $\frac{1}{4}$ Stunde wurde der Atem sehr geräuschvoll, dann wurde die Inspiration langsamer, die Expiration gewaltsam, kurz vor dem Tode nahm auch diese ab. Die Temperatur in der Mundhöhle war kurz nach dem Tode 43,3° C. Trotz der großen Hitze trat nicht der geringste Schweiß auf.

Eine Katze legte sich sofort nieder, atmete geräuschvoll, machte mit großer Anstrengung Fluchtversuche und starb, nachdem kaum eine Viertelstunde verstrichen war. Sie war dabei mit Schweiß übergossen. Ähnliche Ergebnisse erhielt Pillet¹³⁷⁾; eine Ammer starb nach 4 Minuten langem Aufenthalt bei ca. 80° C, ein Huhn und ein Kaninchen erholten sich wieder, nachdem sie an die freie Luft kamen.

Dagegen blieb in einem Versuche von Blagden¹³⁸⁾ ein Hund von

32 Pfund Gewicht ohne Schaden 32 Minuten in einem Raum von $104-107^{\circ}\text{C}$ (in einem geschlossenen Korb).

Berger und Delaroche (1806, 1809) konstatierten eine Steigerung der Mastdarmtemperatur bei Kaninchen auf $42-44^{\circ}\text{C}$ (bei Tauben von $46,9$) bei einer Temperatur der Umgebung von $38-40^{\circ}$. Bei $45-52^{\circ}$ starben die Tiere sehr bald. Claude Bernard⁹³) stellte seine ersten Versuche 1842 mit einem sehr einfachen Wärmekasten an, wobei er Temperaturen von $80-100^{\circ}\text{C}$ anwandte. Der Tod der Tiere (Kaninchen und Hunde) trat schon nach 7–30 Min. ein (bei 120° nach einigen Minuten); noch schneller als trockene Luft wirkte heiße feuchte Luft ($45-50^{\circ}$). In einem Bad von 55°C starb ein Hund nach 8 Minuten, wobei die Temperatur im Rectum von $39,8$ auf 45°C stieg. Einatmung heißer Luft von 100° ohne allgemeine Erwärmung hatte die gleiche Wirkung. Spätere Versuche mit einem vollkommenen Apparat hatten im ganzen dieselben Ergebnisse; Kaninchen starben bei einer Temperatur von 65° nach 20 Minuten mit einer $5-6^{\circ}$ höheren Mastdarmtemperatur als normal. Bei allen Tieren war das Herz unmittelbar nach dem Tode fest kontrahiert; die Totenstarre der Skelettmuskeln trat außerordentlich schnell ein; die Muskeln waren elektrisch vollkommen unerregbar. Bernard betrachtet mit Kühne als die eigentliche Todesursache durch Hitze, die er als ein wahres „toxisches Agens“ bezeichnet, die Gerinnung des Myosins, der kontraktilen Substanz. Während des Aufenthaltes im Wärmekasten war die Atmung sehr beschleunigt; der Tod erfolgte unter Krämpfen.

Spätere Untersuchungen haben im ganzen diese Angaben bestätigt, wenn sich auch herausstellte, daß auch ein längerer Aufenthalt in dem Wärmekasten, wenn die Temperatur auf einer mäßigen Höhe gehalten wurde, sehr viel besser ertragen wird, obgleich die Mastdarmtemperatur dauernd steigt.

Zwaschkewitsch konnte (nach Werhowsky¹⁰²) Kaninchen bei Temperaturen von $33-37$, vorübergehend selbst bis $39-43$, bis 8 Tage, einmal 19 Tage lebend erhalten, während die Tiere bei schneller Erhitzung schon nach einigen Stunden starben.

Obernier⁹⁴) stellte (unabhängig von Cl. Bernard) eine große Anzahl ähnlicher Versuche an Hunden und Kaninchen an. Die Lufttemperatur wurde in der Regel von ca. 35 bis ca. 42° gesteigert; der Tod trat meistens schon nach wenigen Stunden ein und zwar bei einer Mastdarmtemperatur von $43-45$ (einmal $46,2$) bei Hunden, bei $42-45^{\circ}\text{C}$ bei Kaninchen. In einigen Fällen, in denen wohl ungünstige Komplikationen vorlagen, erfolgte der Tod schon bei Temperaturen von $41,2$ (Einatmung von heißer Luft von 60°C), und bei $42,2-42,4$. Bei einem Kaninchen mit $42,5$, 3 Hunden mit $42,4$, $43,4$, und $43,8$ Temperatur im Rectum gelang es, durch Abkühlung normale Temperatur wiederherzustellen. Obernier nahm als äußerste noch ertragbare Grenze 44° an.

Bei der Sektion war das Herz, besonders der rechte Ventrikel, mit dunklem Blut stark gefüllt. Unmittelbar nach dem Tode war das Herz entweder bewegungslos oder häufiger in sehr schnellen, schwachen Kontraktionen begriffen, die bald aufhörten, oder es machte noch eine schwache Kontraktion, um dann still zu stehen. Durch elektrische Reizung war es dann nicht wieder erregbar, während die Skelettmuskeln (weniger das Zwerchfell) noch reizbar waren.

Außer Blutfülle der Lungen und der Bauchorgane (Nieren) fanden sich keine anatomischen Veränderungen.

Ackermann⁹⁵⁾ erhielt bei seinen durch Luft von 40° bei einer Mastdarmtemperatur von 43,6–45,1° C gestorbenen Hunden noch Zuckungen der willkürlichen Muskeln und des Herzens auf elektrische Reizung, während das Zwerchfell sich konstant weder auf direkte, noch auf Reizung des N. phrenicus zusammenzog.

Litten⁹⁶⁾, der zu seinen Versuchen Meerschweinchen bei einer Temperatur von 36–37° C und guter Ventilation benutzte, aber die Tiere erst am 3. Tage fütterte, konnte die Tiere nicht länger als 5–6 Tage am Leben erhalten. Der Tod erfolgte bei einer Mastdarmtemperatur von 42–45° C. Auch in Versuchen von Nasaroff⁹⁷⁾ starben die Tiere bei 41° (zuweilen 52°), schnell mit 44–46° Mastdarmtemperatur. Ähnliche Resultate erhielt Rosenthal⁹⁸⁾. Naunyn¹⁰⁰⁾ zeigte, daß man Kaninchen bis zu 13 Tagen und mehr bei einer Körpertemperatur von 41,5, mit Steigerungen auf 42–43° am Leben erhalten kann, wenn für feuchtes Futter und gute Ventilation gesorgt wird, und zu schnelle Steigerungen der Temperatur vermieden werden.

Auch Welch¹⁰¹⁾ erhielt 2 Kaninchen mit 41,8 und 41,4 durchschnittlicher Mastdarmtemperatur (40,5–43,1) 3 Wochen lang bei einer Lufttemperatur von 35,5–41° C am Leben. Er fand, daß manche Tiere besser imstande sind, ihre Temperatur zu regulieren, als andere, bei denen ohne nachweisbare Ursache eine plötzliche Steigerung auf 43° eintrat. Als tödlich kann eine Temperatur von 44–45° gelten.

Werhowsky¹⁰²⁾, der dieselben Vorsichtsmaßregeln anwandte, konnte die Tiere bei einer Temperatur von ca. 37° (selten bis 41° C) viele Tage mit einer Körperwärme bis 41 und selbst vier Tage bei 42° am Leben erhalten. Dabei zeigte sich, daß die Temperatur nach den ersten Stunden 2–3° über die Norm stieg, am folgenden Tage aber wieder fiel und sich dann zwischen 39–40,5 längere Zeit hielt; es trat also eine Art Gewöhnung ein. Allerdings hatten die Tiere reichlich Wasser und feuchtes Futter.

Um die Bedeutung der gleichzeitigen Muskelarbeit bei der Entstehung der Hyperthermie durch verminderte Wärmeabgabe zu prüfen, ließen Laveran und Regnard¹⁰³⁾ Hunde in einem geheizten Käfig im Tretrad laufen. Diese Tiere bekamen sehr viel schneller eine höhere Temperatur und starben früher (bei 45–46° C im Rectum) als ruhende.

Das Verhalten der Tiere im Wärmekasten ist im allgemeinen sehr charakteristisch; nach anfänglicher Unruhe wird bald jede unnötige Muskelbewegung vermieden; die Tiere liegen sehr schnell atmend mit ausgestreckten Extremitäten flach auf dem Boden des Behälters; der Tod erfolgt gewöhnlich unter plötzlich auftretenden heftigen Krämpfen, oft nach vorausgegangener größerer Unruhe, und immer stärker vermehrter Atem- und Pulsfrequenz.

Auch durch Anwendung der **strahlenden Wärme** kann leicht eine tödliche Hyperthermie bei Tieren herbeigeführt werden.

Walther¹⁰⁴⁾ setzte (1866, 1867) Kaninchen einer Sonnenwärme von 30–34° C aus, die Atemfrequenz stieg enorm (200–250 p. Min.), der Puls wurde unzählbar, Ausfluß aus dem Mund, Cyanose, Pupillenverengung, klonische und tonische Krämpfe traten auf; der Tod erfolgte bei einer Mastdarmtemperatur von 44–46°. Spätere Versuche an Hunden und Kaninchen ergaben im wesentlichen dasselbe. Der Tod erfolgte in 1–2 Stunden.

Die Muskeln erstarrten unmittelbar nach dem Tode und verhielten sich ähnlich, als wenn sie gekocht wären; an den Längs- und Querstreifen fanden sich feine Körner (Fett?), besonders am Herzen und dem Zwerchfell. Die inneren Organe, außer der Lunge, waren anämisch.

Nach dem Tode stieg die Temperatur noch bis 50° an.

Ähnliche Ergebnisse erhielt Vallin¹⁰⁵⁾ bei Hunden und Kaninchen, die er der Sonnenwärme bei $28-37^{\circ}$ C ausgesetzt hatte. Die Temperatur von schwarzer Watte stieg dabei auf $71-84^{\circ}$ C. Die Atemfrequenz nahm schnell auf 160 und mehr, selbst 240 zu, um dann wieder abzunehmen. Nach $\frac{3}{4}$ Stunden traten klonische und tonische Krämpfe ein; der Tod erfolgte bei einer Temperatur von $44,2-46^{\circ}$. Das Herz, besonders der linke Ventrikel, war zusammengezogen, hart, und reagierte weder auf elektrische noch mechanische Reize, woraus V. auf Gerinnung des Myosins als Todesursache schloß. Auch die Körpermuskulatur wurde sofort nach dem Tode starr.

Jaku¹⁰⁷⁾ sah die Kaninchen bei einer Sonnenwärme von $30-35^{\circ}$ schon nach 52, 71 und 92 Minuten unter ähnlichen Erscheinungen sterben (Temp. in ano: 45,8). In einem ausführlich mitgeteilten Versuche stand der linke Ventrikel erst 10 Minuten nach dem Tode in Diastole still, nachdem er vorher fibrilläre Zuckungen gezeigt hatte. Kontraktionen des rechten Vorhofes hielten noch 3 Stunden an, die Erregbarkeit des rechten Ventrikels war nach einer halben Stunde erloschen. J. fand die Organe der Brust- und Bauchhöhle blutreich, am stärksten an den am intensivsten bestrahlten Teilen. Auch das Gehirn war blutreich.

Scagliosi¹⁰⁸⁾ hatte im ganzen ähnliche Resultate bei Meerschweinchen, die er einer Sonnentemperatur von $37-39^{\circ}$ C aussetzte. Einige Tiere starben nach 1—3 Stunden bei einer Mastdarmtemperatur von $43,5-43,7$. Einige, die bei einer Mastdarm-Temperatur von ca. 42° abgekühlt wurden, wurden später getötet oder starben, während ihre Temperatur unter die Norm sank.

P. Schmidt¹⁵⁰⁾ erhielt bei Sonnenbestrahlung am Kopf und Rücken von Kaninchen hohe Temperatur und Atemfrequenz, letztere auch bei Bestrahlung des Nackens allein, ohne stärkere Erhöhung der Eigenwärme (S. 27).

Zunächst mögen hier die Veränderungen der lebenswichtigen Organe und ihre Funktionen bei künstlicher Hyperthermie erörtert werden.

a) **Störungen der Zirkulation.** α) Veränderung des Blutes.

Cl. Bernard hatte eine Alteration der roten Blutkörperchen als Ursache des Todes durch die Hitze in Abrede gestellt. Auch Obernier⁹⁴⁾ vermißte mikroskopische Veränderungen des Blutes regelmäßig. Dagegen behauptete Litten⁹⁶⁾, daß die erhöhte Temperatur ein direktes Gift für die den O-wechsel vermittelnden roten Blutkörperchen sei; er nahm an, daß der Ausfall der zerstörten roten Blutkörperchen die mangelhafte O-Aufnahme erkläre, die er aus der von ihm nachgewiesenen Verminderung der CO_2 -Ausscheidung schloß. Im Blut sterbender Tiere (ohne Zusatz untersucht) fand L. eine große Zahl von Blutkristallen. Diese Befunde sind bisher von anderen Beobachtern nicht bestätigt, auch bleibt die höchste bei den Versuchstieren beobachtete Temperatur noch erheblich hinter der zurück, bei der Zerfall der Körperchen außerhalb der Gefäße eintritt. Immerhin wäre eine gewisse durch die Hitze veranlaßte Schädigung der roten Blutkörperchen keineswegs undenkbar.

Werhowsky¹⁰²⁾ kam auf Grund sehr eingehender Blutuntersuchungen, Hämoglobinbestimmung, Zählung der roten und farblosen Blutkörperchen, zu

dem Ergebnis, daß infolge der künstlichen Überhitzung ein sehr bedeutender Verlust an Hämoglobin und an roten Blutkörperchen eintritt, während die Zahl der Leukocyten entweder vermehrt oder vermindert wird. Breitenstein¹⁰⁹⁾ konnte ebenfalls eine Abnahme der roten Blutkörperchen im Ohrvenenblut bei 3 Tieren mit künstlicher Überhitzung (jedoch nur geringen Grades) konstatieren, und von der Annahme ausgehend, daß diese nicht durch Zerstörung roter Blutkörperchen, sondern durch ungleiche Verteilung entstehen müsse, stellte er ihre Zahl im Leberblute vor und nach der Erwärmung fest. In der Tat fand er hier die Blutkörperchenzahl und dementsprechend auch den Hämoglobingehalt vermehrt.

Was den Gasgehalt des Blutes anlangt, so hatte Cl. Bernard eine starke Abnahme des O-Gehaltes im Venenblute der überhitzten Tiere konstatiert, was Vallin bestätigte, der auch den CO₂-Gehalt etwas vermindert fand. Matthieu und Urbain¹¹⁰⁾ wiesen ebenfalls Abnahme der Blutkohlensäure bei künstlicher Steigerung der Körpertemperatur nach. Vincent¹¹¹⁾ fand indes den O-Gehalt im venösen und arteriellen Blut annähernd normal (12 resp. 10 ccm pro 100), den CO₂-Gehalt im Arterienblut verringert (24 ccm); auch Minkowski¹¹²⁾, sowie Laveran und Regnard¹⁰³⁾ fanden beträchtliche Verminderung des CO₂-Gehaltes des arteriellen Blutes.

β) Herzaktion. Die ursprüngliche Annahme von Cl. Bernard, daß der Tod an Hyperthermie durch **Stillstand des Herzens** infolge der Gerinnung des Myosins eintrete, hat sich nicht bestätigt, vielmehr hat sich herausgestellt, daß der Herzmuskel vorübergehend höhere Temperatur erträgt, als der gesamte Organismus.

Wenn wir hier absehen von den Versuchen Cyons¹¹³⁾ und anderer am isolierten Froschherzen, so zeigte N. Martin^{114), 115)}, daß für das Herz der Katze bei Durchströmung mit erwärmtem defibriniertem Blut die tödliche Grenze bei allmählicher Steigerung etwa bei 45° C, in einem Versuch bei plötzlicher Steigerung sogar bei 48° lag (dabei noch 172 unregelmäßige, aber nicht schwache Pulse). Langendorff und Nawrocki¹¹⁷⁾ fanden bei etwas anderer Versuchsanordnung am ganz isolierten Herzen, daß die Frequenz der Herzaktion bis zu einer Temperatur von 44–46° steigt und dann bis zum Tode abnimmt. Bei Erhitzung auf 45,8 betrug die Zahl der Pulsationen 276, nach einer Pause 300, dann bei 46,5° nur 100. Das funktionelle Optimum lag etwa zwischen 43–46°. Die äußerste Temperaturgrenze vor dem definitiven Stillstand lag bei 45–47° (einmal sogar bei 49°).

Eine länger dauernde Einwirkung von 45° C wird manchmal schlechter ertragen, als eine kurze auf 47°. Jedesmal bereitet der Eintritt der Starre der Herztätigkeit ein Ende; „das durch Überhitzung zum Stillstand gelangte Herz ist tot“; einmal ist es geglückt, es wieder zum Schlagen zu bringen (anders als beim Froschherz). — Jedenfalls braucht aber bei dem Tode an Hyperthermie dieser Punkt nicht erreicht zu werden, da einige Beobachter (Obernier, Ackermann, Jakubasch) das Herz noch in Bewegung und zum Teil elektrisch reizbar fanden.

Athanasiu und Carvallo¹¹⁸⁾ injizierten Kochsalzlösung von 80–92° in die Vena jugularis und die Vena pulmonalis, indem sie die Temperatur in den Ventrikeln thermoelektrisch bestimmten; dieselbe stieg auf 55–60°, ohne daß der Tod erfolgte; dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß diese Temperatur nur sehr kurze Zeit anhielt und wohl auch nicht genau die des Herzmuskels selbst war. Bei einem Hund (ohne Eröffnung des Thorax) hatte

die Injektion von 60 ccm Wasser von 92° C in die V. jugularis nur vorübergehende Erregung der Herzaktion und der Atmung, sonst keine weitere Störung zur Folge, ähnlich bei einem 2. Tiere (Injektion von 120 ccm von 80° C in zwei Absätzen und nach 10 Tagen 150 ccm von 92° C in drei Absätzen).

b. **Atmung.** Neben der gesteigerten Herztätigkeit ist die von Cl. Bernard, Obernier u. a. geschilderte **Frequenz** der Atmung wohl die auffälligste Erscheinung. Ackermann⁹⁵⁾ wies die direkte Abhängigkeit der Respirationsbeschleunigung von der Temperatursteigerung nach und bezeichnete sie als Wärmedyspnoe; durch Infusion abgekühlten defibrinierten Blutes und allgemeine Abkühlung ließ sie sich vermindern. Die erhöhte Respirationsfrequenz hat die Herabsetzung der Eigenwärme zur Folge; nach dem Aufhören der ersteren im Tode kann postmortale Temperatursteigerung eintreten. Goldstein¹¹⁹⁾, Gad¹²⁰⁾ und v. Mertschinsky führten jene Erscheinung auf eine vermehrte Reizung des Atemzentrums durch das erwärmte Blut zurück. Gegenüber Rosenthal⁹⁵⁾, der als Nutzeffekt der vermehrten Atemfrequenz eine gesteigerte O-Aufnahme betrachtete, zeigte Richet¹²¹⁾ daß dieselbe tatsächlich zur Abkühlung des Körpers dient, daß sie beim Hund genau bei $41,7^{\circ}$ C eintritt und zwar nur, wenn das Sauerstoffbedürfnis des Organismus vollständig befriedigt ist. Richet zog daher die Bezeichnung Wärme-„Polypnoe“ vor und unterschied zwischen einer reflektorischen und einer zentralen Entstehung derselben. Von dieser eigentlichen Wärmepolypnoe, die nur den nichtschwitzenden Tieren zukommt, ist die gewöhnliche, auch dem Menschen eigentümliche Vermehrung der Atemfrequenz zu unterscheiden, die dem Ansteigen der Temperatur parallel geht und zentralen Ursprungs ist. Sie tritt auch bei einem tiefloralisierten Hund im Thermostaten ein, obwohl hier eine reflektorische Entstehung ausgeschlossen ist; aber erst, wenn die Eigenwärme über die angegebene Grenze steigt, stellt sich die enorme Zunahme der Respiration, die eigentliche Polypnoe, ein. Beim normalen Hunde beginnt diese (reflektorisch) sofort unter dem Einfluß der äußeren Temperatursteigerung und kann auf diese Weise die Erhöhung der Eigenwärme bis zu einem gewissen Grade (auch ganz) verhindern. Wird die Polypnoe durch einen Maulkorb oder durch ein anderes Respirationshindernis unmöglich gemacht, so stirbt das Tier nach kurzer Zeit infolge der Hyperthermie.

c) **Stoffwechsel.** Respiratorischer Gaswechsel. Indem ich in bezug auf die ausgedehnten Untersuchungen über das Verhalten des Stoffwechsels der Warmblüter bei verschiedener Außentemperatur auf die klassische zusammenfassende Darstellung Rubners¹²²⁾, diejenige von Richet, Athanasiu und Carvallo¹¹⁵⁾, sowie von Tigerstedt¹²⁴⁾ hinweise, beschränke ich mich auf die hauptsächlichsten Daten.

Sandr-Ezn¹²⁵⁾ hatte nachgewiesen, daß das Kaninchen bei dauernder höherer Temperatur der Umgebung und gleichzeitiger Erhöhung der Eigenwärme mehr O aufnimmt, und daß auch die CO_2 -Ausscheidung meist gesteigert ist.

Diese Angaben sind auch später durch zahlreiche weitere Untersuchungen an Tieren (und am Menschen) bestätigt worden. Litten hatte allerdings bei hyperthermischen Meerschweinchen starke Verminderung der CO_2 -Ausscheidung (sogar bis 50 Proz.) nachgewiesen, aber diese Tiere hatten anhaltend gehungert.

Pflüger¹²⁶⁾ kam auf Grund einer großen Reihe von Versuchen zu dem Ergebnis, daß bei Zunahme der Eigenwärme auch die Oxydationsprozesse

zunehmen, und zwar war die O-Aufnahme sowie die CO_2 -Ausscheidung ziemlich in demselben Verhältnis gesteigert, so daß der Quotient der gleiche blieb. Die Zunahme des O-Verbrauches betrug für 1° Temperaturerhöhung im Durchschnitt 5,7 Proz., die der Kohlensäureproduktion 6,8 (Respirationsquotient 0,96). „Im Körper der Warmblüter oxydiert sich die Materie proportional der Temperatur“ (S. 324).

Rubner¹²²⁾ fand dagegen beim Menschen bei Steigerung der Körpertemperatur in gewissen Fällen beträchtliche Verminderung der CO_2 -Ausscheidung, in anderen Fällen ein Gleichbleiben oder endlich sogar eine erhebliche Zunahme, und zwar wurde die Kurve der CO_2 -Ausscheidung bestimmt durch den Körperzustand, die Kleidung und besonders durch die Luftfeuchtigkeit. Rubner kommt demnach zu dem Resultat, daß man (beim Menschen) „die Steigerung der CO_2 -Ausscheidung nicht als eine einfache Funktion des Zuwachses der Eigentemperatur ansehen kann“ (S. 210).

Vincent¹¹¹⁾ zeigte, daß die O-Aufnahme bei einem Tier im Wärmekasten bei 37°C in gleichem Maße mit der Zunahme der Eigenwärme steigt, bis annähernd zu einer Höhe von 44° , worauf schnell Abnahme bis zum Tode erfolgt. — Der respiratorische Gaswechsel vermindert sich bei Erhöhung der Außentemperatur, solange die Tiere imstande sind, ihre Temperatur zu regulieren, er steigt in dem Maße, wie die Eigenwärme zunimmt (Art. Chaleur p. 227). Quinquaud erhielt etwas abweichende Resultate.

Daß auch eine Vermehrung der N-Ausscheidung die Hyperthermie begleitet, schien aus den Beobachtungen von Naunyn¹²⁷⁾, Schleich¹²⁸⁾ u. a. hervorzugehen, doch bewies Simanowski¹²⁹⁾, daß eine nachweisbare Vermehrung der N-Ausscheidung bei der Hyperthermie nicht zustande kommt.

d) Ernährungsstörungen der Organe. — Der gesteigerte Stoffumsatz ist die Ursache der von zahlreichen Beobachtern (Zwaschkewitsch, Litten, Rosenthal,¹ Cohnheim¹³⁰⁾, Werhowsky) konstatierten auffälligen Abmagerung der Tiere bei der Überhitzung.

Unter den Veränderungen der Organe nach dem Tode durch Überhitzung haben besonders die degenerativen Prozesse die Aufmerksamkeit erregt. Litten⁹⁶⁾ fand konstant Verfettungen, je nach der Versuchsdauer — frühestens nach 36 Stunden — verschieden hohen Grades.

In erster Linie war die Leber, dann, nach 2—3 Tagen waren das Herz und die Nieren, sodann die Skelett-, besonders die Atemmuskeln betroffen. In einem Falle war die Leber (nach 128 Stunden) intensiv gelb. Dagegen vermißte Litten stets sog. parenchymatöse Degeneration („trübe Schwellung“, Virchows).

Während Naunyn¹⁰⁰⁾ bei Tieren nach 13tägiger Überhitzung keine erhebliche Degeneration der Organe beobachtete, fand Welch¹⁰¹⁾ konstant fettige Entartung des Herzens, der Leber und der Nieren, zuweilen auch des Zwerchfells und der Interkostalmuskeln — jedoch immer erst nach Ablauf mindestens einer Woche bei einer Rectumtemperatur von durchschnittlich 41°C . Mit Sicherheit war auf starke fettige Entartung nach 10tägiger Versuchsdauer bei Mastdarmtemperaturen zwischen $41,7$ und $42,2^\circ \text{C}$. zu rechnen. Die Zweifel v. Recklinghausen¹³¹⁾ (S. 512) bezüglich der Abhängigkeit der Degeneration von der Überhitzung scheinen daher nicht begründet zu sein. Welch machte bei dieser Gelegenheit die interessante Beobachtung, daß vollständig mit Fetttropfen gefüllte Herzmuskelfasern unter dem Mikroskop rhythmische Kontraktionen machten; in 3 Versuchen konnte er sich ferner über-

zeugen, daß der Blutdruck sich vollständig auf der normalen Höhe (125 mm) erhieft und bei Vagusreizung auf 176 mm stieg, obwohl das Herz der Tiere sich bei der unmittelbar darauf vorgenommenen Untersuchung als sehr stark fettig degeneriert erwies. Es läßt sich daraus entnehmen, daß die Entartung auch in anderen Fällen bei scheinbarem Wohlbefinden vorhanden war.

Ist der Tod nach der Steigerung der Rectumtemperatur auf $44-45^{\circ}$ C. erfolgt, so tritt unmittelbar darauf Starre ein, und die Erregbarkeit des Herzens und der Muskeln ist erloschen.

Auch Werhowsky¹⁰²⁾ konstatierte bei seinen Versuchen fettige Entartung der Leber, der Niere und des Herzens, verschieden je nach dem Grade und der Dauer der Überhitzung. Dabei ist allerdings zu bemerken, daß das Vorkommen von kleinen Fetttropfchen, besonders in der Leber keineswegs auf eine Schädigung durch die Hitze hinweist.

e) **Nervensystem.** Während in der Regel eine starke Blutfülle des Gehirns und seiner Häute als Folge der Überhitzung angegeben wird, haben einige (Scagliosi) das Gegenteil, eine Anämie behauptet.

Bei den ganz akut tödlichen Fällen sehen wir das Nervensystem, die Respiration, die Zirkulation in hohem Grade beteiligt. Ob die schweren Krampfstände, die dem Tode vorausgehen, lediglich als Erstickungskrämpfe aufzufassen sind, oder zum Teil als unmittelbare Folge der Erhitzung des Gehirns und Rückenmarks, ist schwer zu entscheiden, ersteres bei einer zunehmenden Lähmung des Atemzentrums, erklärlich. Die Ganglienzellen, die wohl die empfindlichsten Elemente darstellen, werden durch hohe Temperaturen erfahrungsgemäß geschädigt.

Durch die Versuche von Goldstein, die Gad und v. Mertschinsky bestätigten, wissen wir, daß Zuleitung von erwärmtem Blut zum Gehirn ähnliche Folgen (für Respiration und Zirkulation) nach sich zieht, wie die allgemeine Steigerung der Eigenwärme, ähnlich auch die lokale Überhitzung des Kopfes.

Vallin⁹⁵⁾ befestigte auf dem Kopf von Kaninchen eine Gummiblase, durch die Wasser von $45-65^{\circ}$ C. hindurch strömte. Die Tiere gingen unter erheblicher Steigerung der Eigenwärme (in einem Falle bis $41,6$ in $\frac{3}{4}$ Stunden) unter ähnlichen Erscheinungen zugrunde, wie in den übrigen Versuchen; die Temperatur des stark hyperämischen Gehirns betrug unmittelbar nach dem Tode $44,6-45,8^{\circ}$.

Wood¹³⁶⁾ hatte bei Wiederholung dieser Versuche ähnliche Resultate, sehr beschleunigte Respiration und Herzaktion, mit nachfolgender Unempfindlichkeit und Konvulsionen, jedoch ohne allgemeine Temperatursteigerung. Der Krampf schwand sofort, wenn die Köpfe mit kaltem Wasser begossen wurden.

Goldscheider und Flatau¹³²⁾ untersuchten den Einfluß der Überhitzung auf den Zustand der Ganglienzellen bei Kaninchen. Sie stellten durch Versuche von verschiedener Dauer (15 Min. bis 3 St.) fest, daß merkliche Veränderungen der Nervenzellen sich erst fanden, wenn die Temperatur über 43° gesteigert wurde; Anfänge waren sichtbar, wenn die Temperatur längere Zeit (ca. 3 St.) auf $41,7-42^{\circ}$ C. erhalten wurde. Außerdem ergab sich, daß innerhalb verschieden langer Zeit nach der Erhitzung eine mehr oder weniger vollständige Restitution der Zellen eintrat; unvollkommen nach 25, vollkommen nach 68 Stunden. Da die Tiere auch vor dieser Zeit in ihren motorischen Funktionen keine Störungen zeigten, ist anzunehmen, daß die Zellenveränderungen und die Funktionsstörung voneinander unabhängig sind. An dem frisch herausgenommenen Rückenmark eines toten Kaninchens waren nach einstündiger Aufbewahrung im Thermostaten bei 45° Veränderungen nicht vorhanden.

Ewing¹³³⁾ fand bei Wiederholung dieser Versuche die gleichen Veränderungen der Ganglienzellen bei Tieren, die bei $43-45^{\circ}$ Temperatur gestorben oder getötet waren. Bei einer Reihe anderer Tiere, die 3-4 Stunden nach der Erhitzung sich wieder erholt hatten, aber noch keine deutliche Besserung der nervösen Symptome zeigten:

fanden sich noch dieselben Veränderungen. Indes nimmt auch Ewing an, daß noch ein erheblicher Teil der Funktionsfähigkeit in den Ganglien mit ausgedehnten Läsionen erhalten bleibt.

Ebenso sah Lugaro¹³⁴⁾ bei Tieren, die nach einstündigem Aufenthalt bei 39–60° gestorben waren, Auflockerung und Auflösung der chromatischen Substanzen der Ganglienzellen, bei Intaktheit der achromatischen Substanz, der Fortsätze und des Kernes. Scagliosi¹⁰⁸⁾ beschrieb bei seinen durch Insolation gestorbenen Tieren (s. o.) sehr eingehend Veränderungen der Ganglienzellen ähnlicher Art, besonders staubförmigen Zerfall, Auflösung der chromatischen Substanz und Veränderungen der Kernkörperchen. Ob diesen tatsächlich die ihnen zugeschriebene Bedeutung zukommt, muß dahingestellt bleiben.

A. Birch-Hirschfeld¹³⁵⁾ sah Chromatinzerfall der Ganglienzellen der Retina bei Kaninchen nach zweistündigem Aufenthalt bei 42° C., schreibt ihm jedoch keine funktionelle Bedeutung zu.

f) **Todesursache.** — Über die eigentliche Ursache des Todes durch Hyperthermie gehen die Ansichten der Autoren ziemlich weit auseinander.

Hauptsächlich sind folgende Theorien vertreten:

1. Der Tod erfolgt durch plötzlichen Stillstand des Herzens durch Wärmerstarre (Cl. Bernard, Vallin, Jakubasch) oder durch Herzlähmung, entweder als direkte Folge der hohen Temperatur (Oberrnier), oder der Erschöpfung durch vermehrte Arbeit.

2. Die Veränderung des Blutes macht den respiratorischen Gaswechsel unmöglich (Litten, Werhowsky). Die selbst nach länger dauernder Hitzewirkung gefundenen Blutveränderungen sind aber viel zu geringfügig, um den Tod auf diese Weise erklären zu können.

3. Der Tod erfolgt durch Lähmung der Ganglien des Zentralnervensystems in Folge der Überhitzung (Laveran) oder durch Einwirkung toxischer Substanzen (Scagliosi, Lugaro).

Für die Entstehung und Anhäufung **toxischer Substanzen** dürfte in den Fällen von schnell eintretendem Tode schwerlich ein Anhalt zu finden sein.

Die bei längerer Dauer der Überhitzung beobachteten degenerativen Veränderungen, besonders die Verfettungen des Herzens und anderer Organe könnten noch am meisten auf solche toxische Einwirkungen hinweisen, doch zeigt sich, daß trotz des Vorhandenseins jener Veränderungen der Allgemeinzustand nicht erheblich geschädigt zu sein braucht (Welch). Nach unserer Auffassung entsteht die Anhäufung von Fett im Herzmuskel ganz ähnlich wie in der Leber und in der Niere nicht durch einen Umsetzungsprozeß im Protoplasma, sondern dadurch, daß Stoffe, die den Gewebeelementen normalerweise zu deren Ernährung und zur Erhaltung der Funktion zugeführt wurden, nicht in der normalen Weise verarbeitet werden und infolgedessen — z. B. im Sarkoplasma der Muskelfasern — sich anhäufen. Daß eine solche Anhäufung auf eine gewisse Schädigung der Elemente (der Muskelfasern) hindeutet, ist wohl sicher, aber auf eine Schädigung, die der Wiederherstellung fähig ist. Es ist mehr als wahrscheinlich, daß die gesteigerte Temperatur (ebenso wie in anderen Fällen mangelhafte O-Zufuhr) eine solche Störung der Ernährungsvorgänge im Muskel bedingt, während andererseits eine vermehrte Konsumption des Unterhautfettes stattfindet.

Nach allem halten wir es für das wahrscheinlichste, daß der Tod an Hyperthermie in erster Linie auf einer Funktionsstörung (Lähmung) der Ganglien des Zentralnervensystems, besonders der Medulla oblongata infolge der Überhitzung beruht. Daß dabei der Insuffizienz der Herztätigkeit eine große Bedeutung zukommt, ist nicht zu bezweifeln.

2. Hyperthermie beim Menschen. — Die eben erörterten Verhältnisse bei Tieren lassen sich nicht unmittelbar auf den Menschen anwenden. Besonders ist dabei zu berücksichtigen, daß die Versuchstiere sich gegenüber dem Menschen hinsichtlich der Wärmeabgabe durch die Haut infolge des Fehlens einer starken Schweißabsonderung und durch einen dichten Pelz in einer sehr viel ungünstigeren Lage befinden, wenn auch die gesteigerte Atemfrequenz dafür eintritt.

Beim Menschen treten bei ungewöhnlicher Steigerung der Außentemperatur die die Eigenwärme herabsetzenden Faktoren, besonders die Abkühlung des durch die erweiterten Hautgefäße strömenden Blutes durch Schweißverdunstung, außerdem, wenn auch in geringem Grade, gesteigerte Wasserverdunstung durch die beschleunigte Atmung in Kraft. Vermöge dieser Einrichtung vermag man sich in einem überhitzten Raum bei sehr hoher Temperatur eine Zeitlang aufzuhalten, ohne merkliche Steigerung der Eigenwärme, vorausgesetzt, daß die Luft trocken ist und Muskelanstrengung vermieden wird. Die Haut bedeckt sich sofort mit reichlichem Schweiß. Dauert der Aufenthalt zu lange, oder ist die Luft mit Wasserdampf gesättigt wie im Dampfbade, so tritt nach verhältnismäßig kurzer Zeit Steigerung der Eigenwärme auf 38,5, 39° und mehr ein, während Kopfschmerzen und allgemeines Unbehagen, auch Beklemmungen auf der Brust und Angstgefühl sich einstellen.

Die einzelnen Individuen zeichnen sich übrigens durch recht verschiedene Widerstandsfähigkeit aus; besonders bemerkenswert ist, daß diese auch beim Menschen durch Gewöhnung gesteigert werden kann.

Die Ansicht Boerhaaves, daß das Leben bei einer die Blutwärme übersteigenden Temperatur nicht möglich sei, und die Richtigkeit der oben erwähnten Tierversuche wurde in Zweifel gezogen, da man bei dem Menschen sich vom Gegenteil, z. B. in den Tropen überzeugte. Tillet konnte sogar mit Duhamel die Beobachtung machen, daß ein Mädchen sich ca. 10 Minuten ohne Schaden in einem frisch geheizten Backofen bei einer Temperatur von 140° C. (112° R.), kürzere Zeit bei noch höherer Temperatur aufhalten konnte; zwei andere Mädchen, die den Ofen zu bedienen hatten, taten dasselbe. (Die anfangs auf 130° R. angegebene Temperatur erwies sich als unsicher, da sie mit dem Weingeistthermometer bestimmt war; sie entsprach 112° des Quecksilberthermometers, dessen Siedepunkt übrigens nicht bei 80, sondern bei 85° lag; Äpfel und Fleisch wurden gleichzeitig in dem Ofen gebraten.)

Blagden¹³⁸⁾ stellte zusammen mit Fordyce, Banks und Solander eine Anzahl Versuche an, indem sie teils bekleidet, teils unbekleidet sich in überheizte Räume bei Temperaturen von 90—100, selbst 120° C. bei feuchter und bei trockener Luft aufhielten. Fordyce hatte nach 20 Minuten bei 110—120° C. eine Pulsfrequenz von 145 in der Minute, eine Temperatur von 37,7, stark gerötete Haut und starkes Hitzegefühl. In einer anderen Versuchsreihe hielt Blagden bekleidet in trockener Luft bei 116—125° C. 8 Minuten lang aus, hatte aber starkes Depressions- und Angstgefühl, der Puls stieg auf 144. Im nackten Zustand war die Hitze auf der Haut sehr viel unangenehmer; nach 5—6 Minuten trat starker Schweiß auf, danach Erleichterung. (Eier waren bei dieser Temperatur in 20 Minuten hart gekocht, Beefsteak durchgebraten.) Ähnliche Beobachtungen machte Dobson¹³⁹⁾ in einem Raum bei 105,5° C. (Im übrigen verweise ich auf die ziemlich ausführliche Wiedergabe der Versuche bei Rosenthal¹³⁸⁾.)

Für Delaroche wurde der Aufenthalt in einem auf 49—58° erwärmten Raume unerträglich, während Berger nur wenig dadurch affiziert wurde. Dieser konnte 7 Minuten bei einer Temperatur von 87° verweilen. (Bernard⁹³⁾ Richardson¹⁴¹⁾ hielt sich 20 Minuten in einem Wärmekasten auf, ohne erheblich belästigt zu sein. Bei langsamer Erhitzung tritt nach Richardson profuser Schweiß ein, bei schneller soll Hitze und Trockenheit der Haut sich entwickeln (?).

Besonders wichtig sind die Versuche Krishabers¹⁴⁰⁾, dessen Achseltemperatur in einem trockenen Raum von 60—75° C. von 36,6 auf 39,6 stieg; der Puls von 73 auf 110. Nach 25 Minuten trat Unwohlsein ein. Durch kalte Douchen wurde die Temperatur

auf 38,6, die Pulsfrequenz auf 74 ermäßigt. In einem Dampfbad von 40–45° stieg die Temperatur in 40 Minuten auf 40,2, der Puls auf 105 und mehr. Bei Wiederholung der Versuche fühlte sich Krishaber bei Temperaturen von 41° und einer Pulsfrequenz von 135 ganz wohl, doch erhielt sich die Temperatur auch noch nach den Versuchen sehr lange über der Norm. Ähnliche Beobachtungen sind oft wiederholt worden. Bei einem 37-jährigen Mann, der sich 20 Minuten lang in einer Malzdarre bei einer Temperatur von 79–80° C. aufhielt, trat sofort starke Transpiration, keine Pulsvermehrung auf, nach 5 Minuten plötzlich Dyspnoe, Beklemmung, Mastdarms-temperatur von 38,6, Pulsfrequenz 90. In einem zweiten Versuch, in dem die Luft bei einer Temperatur von 63–65° C. nahezu mit Feuchtigkeit gesättigt war, stieg die Temperatur in 10 Minuten auf 38°; trotz starker Schweißsekretion trat sehr bald großes Unbehagen, Unruhe, tiefes, aber nicht beschleunigtes Atmen ein (Hartwich¹⁴²). An sich selbst beobachtete Hartwich bei 10 Minuten langem Aufenthalt in dem feuchtwarmen Trockenraum einer Kandisfabrik bei 66° C. eine Achseltemperatur von 38,5° C. dabei starken Schweiß; Hyperämie des Gesichtes und mäßiger Kopfschmerz hielten noch mehrere Stunden an.

3. Hitzschlag. — Die schweren Folgezustände einer durch hohe Temperatur der umgebenden Medien erzeugten Hyperthermie werden im allgemeinen als „Hitzschlag“ bezeichnet. Hiervon sind die Wirkungen einer mehr lokalen Überhitzung des Kopfes (also des Gehirns) durch strahlende Wärme zu unterscheiden, wenn diese auch mit einer allgemeinen Hyperthermie einhergehen können (Sonnenstich, *Insolatio s. str.*).

Es wird sich aber zeigen, daß nicht in allen Fällen von sog. „Hitzschlag“ tatsächlich eine Hyperthermie höheren Grades nachweisbar ist. Die Fälle, in denen eine solche das Krankheitsbild beherrscht, werden zweckmäßig als „**hyperpyretischer Hitzschlag**“ bezeichnet.

Der hyperpyretische Hitzschlag ist in jedem Fall die Folge einer schweren Störung der Wärmeregulierung, die, wie aus den angegebenen Tatsachen hervorgeht, immer eine längere Dauer der Einwirkung der Hitze voraussetzt. Während bei kürzerer Einwirkung selbst außerordentlich hoher Temperaturen das Vermögen der Wärmeregulierung noch ausreichen kann, versagt diese Fähigkeit bei längerer Dauer, und zwar, allem Anschein nach, mehr oder weniger plötzlich, wenn auch nach vorausgehenden Vorboten. Damit wird der eigentliche Hitzschlaganfall ausgelöst. Die Fähigkeit der Wärmeregulierung und somit auch die Empfindlichkeit gegen Hitze ist bei den einzelnen Menschen sehr verschieden und kann überdies durch vorübergehende Indisposition oder besondere Schädlichkeiten (Alkoholismus, Herzaffektionen, Exzesse) sehr beeinflußt werden. Bekanntlich leiden fette Menschen mehr unter der Hitze als magere, geschwächte oder kränkliche mehr als gesunde. Von besonderer Bedeutung ist aber die bereits erwähnte „Gewöhnung“, eine allmähliche Anpassung der Wärmeregulierung an gesteigerte Anforderungen, wie sie besonders auch den tropischen Rassen zukommt.

Selbstverständlich wird die Einwirkung einer hohen Außentemperatur erheblich durch andere Umstände beeinflußt, in erster Linie durch gleichzeitige Steigerung der Wärmeproduktion durch anhaltende Muskelarbeit, ferner durch die Behinderung der Wärmeabgabe durch unzweckmäßige beengende Kleidung, sowie ganz besonders durch das Aufhören der Hautausdünstung nach vorangegangener starker Schweißabsonderung und mangelhaftem Ersatz des abgegebenen Wassers. Bei der großen Wichtigkeit einer normalen Zirkulation für das Zustandekommen der Wärmeregulierung ist das Versagen dieser Einrichtung wesentlich von dem Zustand des Herzens abhängig.

Zuntz und Schumburg¹⁴³) stellten fest, daß die Wasserverdunstung durch die Atemwege beim Marsch bei niedriger Außentemperatur einen sehr erheblichen Anteil

an der Wärmeabfuhr, aber nur sehr geringen bei hoher Außentemperatur und feuchter Luft hat.

Bei 9,5° C. betrug die Wasserabgabe

durch die Lungen	205 g,	in einem anderen Falle	214 g.
durch die Haut	820 g,	" " " "	1375 g.

bei 26,4° C.

durch die Lungen	169 g,	" " " "	218 g.
durch die Haut	2522 g,	" " " "	1561 g.

Erstere betrug also an einem kühlen Tag bis zu $\frac{1}{5}$, an einem heißen Tag bis unter $\frac{1}{16}$ der gesamten Wasserverdunstung.

Der nicht zur Verdunstung gelangte Anteil der Hautsekretion betrug 335—995 (10—33% der gesamten abgegebenen Wassermenge).

Die Wichtigkeit der Wasserverdunstung bei Märschen im Sommer für die Wärmeregulierung geht aus dem Vergleich der durch die Verdampfung verbrauchten Wärmemenge mit der gesamten Wärmeproduktion hervor; bei ruhenden Menschen betrug erstere 30% der Produktion, auf dem Marsche wurde dagegen die gesteigerte Wärmebildung fast ganz (in extremen Fällen bei großer Hitze bis zu 95%) durch Verdampfung kompensiert.

Der Einfluß des Windes auf die Verdunstung war erheblich, und zwar vermindern, wie Zuntz annimmt, durch Abkühlung der Haut und dadurch verminderten Reiz zur Schweißabsonderung. Schwieriger zu verstehen ist, daß auch — entgegen der sonstigen Annahme — die Trockenheit der Luft die Verdunstung herabsetzte. (Näheres bei Nehring¹⁴⁴.)

a) Die **geographische Verbreitung** des Hitzschlages hängt selbstverständlich in der Hauptsache von den Temperaturverhältnissen ab, sodann aber auch ganz besonders von der Luftbewegung, der Luftfeuchtigkeit und der Höhenlage (unter 600 m). Ostasien, besonders Indien, nimmt nach Hirsch¹⁴⁵), auf dessen umfassende Darstellung hier im einzelnen verwiesen werden muß, die erste Stelle ein. In Asien sind nach Sambon (vgl. Manson¹⁴⁶) Syrien, die Täler des Indus und Ganges, Birma, Tonkin und Südost-China, in Afrika das Niltal, die Küsten des Roten Meeres und die Niederungen von Algier, in Australien der Murray River und Queensland besonders betroffen; die Behauptung, daß der eigentliche hyperpyretische Hitzschlag in Europa unbekannt sei, ist jedenfalls nicht richtig.

In der westlichen Hemisphäre ist die Häufigkeit des Hitzschlages in Süd-Amerika am Amazonen- und La Plata-Strom und der Küste, in Nord-Amerika im Mississippital (St. Louis), an der Küste des Golfs von Mexiko und in dem Küstengebiet zwischen dem Atlantischen Ozean und den Alleghanies bekannt. In besonders heißen Sommern kann man hier von einem geradezu epidemischen Auftreten des Hitzschlages sprechen.

Eine der großartigsten Epidemien dieser Art in neuerer Zeit, die durch die in vielfacher Hinsicht sehr wertvolle Darstellung von Al. Lambert¹⁴⁷) bekannt geworden ist, kam in dem besonders heißen August 1895 in New-York vor und zwar beschränkte sich die größte Masse der Erkrankungen fast ganz auf die Woche vom 8.—15. August. In dieser Zeit ereigneten sich in der Stadt New-York allein 648 Todesfälle an Hitzschlag, zu denen in der folgenden Woche noch 60 hinzukamen. Die Temperatur betrug am Tage im Schatten 22—36,6° C. (Mittel 30,5), in der Sonne 34,5—58,0° C. (Mittel 48,5) und sank auch in der Nacht nur wenig unter 32° C., dazu kam ein ungewöhnlich hoher Grad von Luftfeuchtigkeit (durchschnittlich 70% der Sättigung) und die Abwesenheit jeglichen kühlenden Windes. Die meisten Fälle ereigneten sich in den frühen Nachmittags- und den Abendstunden; in der Nacht erkrankten Bäcker und Feuerleute. Die große Mehrzahl der Kranken waren Alkoholiker (Nichtabstinenten).

b) **Pathologie.** Die gewöhnlichen Fälle von Hitzschlag, wie sie bei uns bei weitem am häufigsten bei Soldaten **auf dem Marsche** vorkommen, können ein recht verschiedenartiges Bild zeigen. Von den leichteren Graden,

die sich noch nicht wesentlich von einfachen Erschöpfungszuständen unterscheiden, bis zu den ganz schweren, schnell tödlichen Fällen gibt es eine Reihe von Übergängen. Es liegt außer dem Bereiche dieser Darstellung, näher auf die Einzelheiten einzugehen, wie sie in sehr zahlreichen kasuistischen Mitteilungen und in den zusammenfassenden Werken von Obernier⁹⁴⁾, Jakubasch¹⁰⁷⁾ und besonders von Hiller¹⁴⁸⁾ geschildert werden.

In den typischen Fällen ist auch hier der plötzliche Eintritt der Bewußtlosigkeit, das Umfallen unter Konvulsionen, die heiße, trockene, brennende Haut nach vorausgegangenen profusen Schweißen, mehr oder weniger vollständige Anurie, nicht selten Erbrechen, schnelles, oberflächliches oder stertoröses Atmen, tiefes Coma, charakteristisch. Nach einiger Zeit kann die Haut blaß, cyanotisch und besonders an den Extremitäten kühl werden. Offenbar kann die früher oder später eintretende Herzinsuffizienz das Bild wesentlich beeinflussen. Dementsprechend weichen auch die Angaben über das Verhalten der Temperatur beträchtlich voneinander ab, so daß nicht selten der Eindruck entsteht, daß die Hyperthermie nicht immer die Hauptrolle spielt. Tatsächlich kommen oft genug Fälle vor, wo im heißen Sommer schwere Ohnmacht und selbst plötzlicher Tod bei Leuten eintritt, deren Widerstandsfähigkeit durch Alkoholismus, Herzkrankheiten, Arteriosklerose herabgesetzt ist, ohne daß man berechtigt ist, von Hitzschlag zu reden.

Man muß also — abgesehen von dem Sonnenstich — die einfachen Erschöpfungszustände infolge der Hitze (besonders bei gleichzeitiger körperlicher Anstrengung) als Hitzeerschöpfung, Marschohnmacht, von dem eigentlichen „hyperpyretischen Hitzschlag“ unterscheiden, auf den Sambon und Manson den alten Namen „Siriasis“ anwenden. Gewissermaßen die Mitte zwischen beiden nimmt die asphyktische Form (Marschasphyxie) ein. Eine Trennung des hyperpyretischen Hitzschlages in eine „paralytische oder dyskrasische“ und eine „psychopathische“ Form (Hiller) erscheint nicht berechtigt.

Die Fälle von reinem (hyperpyretischen) Hitzschlag, die in ihren Entstehungsbedingungen fast vollständig dem Tierversuch im Wärmekasten gleichkommen, werden in den gemäßigten Klimaten am seltensten, und fast nur unter ungewöhnlichen Umständen, z. B. bei andauerndem Aufenthalt in überhitzten Räumen, oder bei ungewöhnlich hoher Lufttemperatur beobachtet. Menschen, die sich in vollkommener Ruhe befinden, oder eine das gewöhnliche Maß nicht übersteigende Tätigkeit ausüben, werden plötzlich oder nach kurzen Vorboten von Hitzschlag befallen. Die von Jakubasch vorgeschlagene Unterscheidung dieser Erkrankung von der in unseren Klimaten meist vorkommenden Form als „Wärmeschlag“ dürfte kaum zweckmäßig sein, da gerade die erstere die typische und reinste Form des Hitzschlages ist.

Während der Mensch in den Tropen unter gewöhnlichen Verhältnissen bei einer Außentemperatur von 37–39° C und bei mäßig anstrengender Arbeit seine Eigenwärme auf einer Höhe von 37,3–37,8 zu erhalten vermag, pflegt diese bei 40–45° über 38° zu steigen (Hirschfeld¹⁴⁹⁾. Bei den abnorm hohen Temperaturen, denen die Feuerleute auf den Dampfern, besonders im Roten Meer bei unbewegter Luft in den Heizräumen ausgesetzt sind (nach P. Schmidt¹⁵⁰⁾ bis 65° C!), steigt nach demselben Autor die Eigenwärme nicht selten ganz erheblich, ohne daß dabei schwerere Störungen eintreten brauchen.

Hirschfeld fand bei 3 „gesunden“ Leuten (Kohlenziehern) während der Arbeit folgende Temperaturen in der Achselhöhle:

	I.	II.	III.
Bei einer Temperatur des Heizraums von 45° C	39,4	38,9	39,4
„ „ „ „ „ „ 50° „	39,6	39,1	39,2
„ „ „ „ „ „ 52° „	39,4	39,8	39,7

Hier liegt also schon eine erhebliche Störung der Wärmeregulierung vor, die aber ohne besondere Nachteile ertragen werden kann. Zweifellos spielt dabei die Gewöhnung eine große Rolle; es ist eine bekannte Erfahrung, daß die Europäer viel schwerer unter den Folgen zu leiden haben, als die farbigen Kulis.

In diesem Zustand kann der Anfall plötzlich — schlagartig — auftreten; der Mann fällt bewußtlos, oft unter Zuckungen, zu Boden.

Den Zustand des Kranken im Anfall schildert Hirschfeld folgendermaßen: Das Gesicht ist gedunsen, gerötet, die Lippen geschwollen, bläulichrot; das Verhalten der Pupillen ist verschieden; bei einer Temperatur von 40,5° können sie unverändert sein, bei höherer oft erweitert, nicht mehr reagierend. Die Haut ist brennend heiß, trocken; der ganze Körper wird von Konvulsionen erschüttert, die Rückenmuskulatur tonisch kontrahiert, so daß nur der Hinterkopf und das Gesäß aufrucht; abwechselnd treten klonische Krämpfe der Extremitätenmuskeln auf. Die Daumen sind eingeschlagen wie im epileptischen Anfall. Das Exzitationsstadium macht tiefem Coma Platz; bei Erweckung durch Reizmittel treten von neuem Konvulsionen auf, die auch oft in minder schweren Fällen vorkommen. Die Atmung ist in hohem Grade, aber sehr ungleichartig gestört, oft nach Cheyne-Stokesschem Typus, oder sehr frequent (bis 70 in der Minute) dabei oberflächlich, zuweilen auch tiefer; der Mund ist mit Schaum bedeckt; auf der Brust werden Rasselgeräusche hörbar. Die Störungen der Zirkulation sind nicht parallel der Temperatur, die Pulsfrequenz kann anfangs bei 41° 90—100 betragen, dann plötzlich auf 130—150 steigen, aber auch wieder abnehmen; der im Anfang volle harte Puls wird klein weich, fadenförmig; die Jugularvenen sind stark gefüllt. In leichteren Fällen kann die Bewußtseinsstörung sehr verschieden sein, fehlt aber fast nie. Charakteristisch ist, daß die hohe Temperatur in lauwarmem Bade sehr bald zur Norm herabsinkt, wenn der Fall nicht tödlich endet.

Sehr lehrreiche Mitteilungen über den Hitzschlag auf Schiffen macht auch P. Schmidt¹⁵⁰⁾, der über eine Reihe charakteristischer Fälle berichtet, darunter auch solche mit kaum erhöhter Temperatur, aber frequentem Puls, Besinnungslosigkeit, Krämpfen, unregelmäßiger Atmung, Erbrechen, also Erscheinungen, die wohl hauptsächlich auf eine Reizung des Gehirns, besonders der Medulla oblongata, hindeuten.

Lambert¹⁴⁷⁾ berichtet im ganzen über 805 Fälle von Hitzschlag, die in den Krankenhäusern New-Yorks Aufnahme fanden.

Er unterscheidet, übereinstimmend mit anderen Autoren, drei Grade der Erkrankung: 1. Erschöpfung durch Hitze (heat prostration) (247 Fälle ohne Todesfall), 2. asphyktische Form des Hitzschlages (38 Fälle ohne Todesfall) und 3. die eigentliche hyperpyretische Form (520 Fälle mit 132 Todesfällen; 492 Männer, 28 Frauen).

Der Hitzeerschöpfung gehen gewöhnlich heftige Kopfschmerzen, Schmerzen im Rücken und in den Beinen, im Epigastrium und andere Sensationen voraus; die Kranken sind bei Bewußtsein, in hohem Grade erschöpft; die Temperatur bisweilen subnormal (36,0), meist gesteigert (37,4—40,5), der Puls sehr verschieden (72—130).

Bei der asphyktischen Form kann plötzlich, oder nach vorausgehender heftiger Dyspnoe Bewußtlosigkeit eintreten; in anderen Fällen tritt Schweiß,

Durchfall, heftiges Erbrechen oder Obstipation ein. Die Haut ist heiß und trocken, oder mit Schweiß bedeckt, die Pupillen normal oder erweitert, die Atmung erschwert.

Die Temperatur schwankt in der Mehrzahl der Fälle zwischen 36,6 und 38,3, auch subnormale Temperaturen (35,5) kommen vor, in anderen Fällen Temperaturen von 38,4—40,0; der Puls schwankt zwischen 68 und 132.

Der hyperpyretischen Form gehen oft längere Vorboten von 4 bis 5 bis 7 Tagen voraus, in anderen Fällen fehlen sie ganz; Schwäche, Appetitlosigkeit, große Reizbarkeit und Unruhe, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Diarrhoe oder Verstopfung; vor dem Verlust des Bewußtseins hört der Schweiß auf, es tritt intensives Hitzegefühl ein; der Kopf ist zum Springen schmerzhaft, das Sehvermögen ist gestört, oft tritt Farbsehen auf; das Bewußtsein ist mehr oder weniger benommen, oft ist vollständiges Coma vorhanden. Der Grad der Bewußtlosigkeit hängt augenscheinlich von der Höhe der Temperatur ab. Das Bild der bewußtlosen Kranken ist sehr verschieden: die Haut ist trocken, heiß gedunsen oder kühl blaß, livide oder cyanotisch, die Atmung beklommen, die Augen blutunterlaufen, starrend; die Pupillen erweitert, verengt oder auch normal, auf Licht noch mehr oder weniger reagierend; die Atmung sehr wechselnd, entweder kurz, schnappend, mit ruhiger Expiration oder mit tiefer Inspiration und kurzer Expiration. Die Muskulatur ist entweder vollkommen erschlafft oder in allgemeinen Konvulsionen begriffen; der Puls klein und schnell, in anderen Fällen voll und hart, in wieder anderen nicht fühlbar. Heftige Delirien und Tobsucht sind häufig. Bei fast allen Kranken war die nachträgliche Anämie sehr ausgesprochen.

c) **Temperatur und Puls.** Über die Temperatur in der hyperpyretischen Form macht Lambert sehr interessante Angaben; sie erreichte in einem tödlich endenden Fall die fast unglaubliche Höhe von 47,6, wohl die höchste Temperatur, die mit Sicherheit beobachtet ist; in einem zweiten in Heilung übergehenden Falle 46,1 (!).

In	8	Fällen	betrug	die	Temperatur	44,4—45 ⁰	(5	Todesfälle)
"	5	"	"	"	"	43,9—44,4 ⁰	(3	")
"	45	"	"	"	"	43,3—43,9 ⁰	(23	")
"	58	"	"	"	"	42,7—43,3 ⁰	(20	")
"	41	"	"	"	"	42,2—42,7 ⁰	(15	")
"	27	"	"	"	"	41,6—42,2 ⁰	(7	")
"	32	"	"	"	"	41,1—41,2 ⁰	(3	")
"	28	"	"	"	"	40,5—41,1 ⁰	(1	Todesfall).

Die Pulsfrequenz verhielt sich nicht genau entsprechend der Temperatur, indem sie auch bei den weniger hohen Temperaturen zwischen 96 und 150 schwankte; in den schwersten Fällen stieg sie bis 180. Auch die Respiration wechselte sehr (zwischen 16 und 50, selbst 64).

Oft erfolgte nach vorübergehendem Abfall eine neue Steigerung der Temperatur, die sich ein-, zweimal und öfter wiederholte.

Roch (nach Vallin) fand in der Achselhöhle unmittelbar nach dem blitzartigen Umfallen 45,0⁰ C, bei einem Kupferschmelzer, der schon eine Zeitlang im Coma lag, 43⁰ C. In einem seiner Fälle betrug die Temperatur 2 Stunden nach dem Tode im Thorax 42,2⁰, in einem zweiten 1 Stunde nach dem Tode im Abdomen 42,2, in einem dritten, 2 Stunden nach dem Tode, ebenfalls im Abdomen 43,3⁰. Auch postmortale Steigerungen im Rectum werden beobachtet, in einem Falle 43,5 (vorher 40,5) (Dowles¹⁵¹). Die

höchste von Wood¹³⁶⁾ in 7 Fällen konstatierte Temperatur betrug 42,8 (p. m. 43,5), die höchste von Lewick¹⁵²⁾ beobachtete war 45,5 p. m. Hirschfeld sah schon bei Temperaturen unter 40° (einmal sogar bei einer Temperatur von 38,9), meist aber erst bei einer Steigerung über 40°, plötzlich Hitzschlag eintreten. In der Mehrzahl der Fälle war die Achseltemperatur über 40 bis 41,2, 41,5°, doch ist zu berücksichtigen, daß die genaue Bestimmung der Maximaltemperatur unter den begleitenden Umständen erschwert ist.

Bemerkenswert ist, daß der Hitzschlaganfall auch noch eintreten kann, nachdem die höchste Steigerung der Achseltemperatur vorüber ist. Diese Erscheinung weist wohl darauf hin, daß die verschiedene Wärmeverteilung im Körper eine große Rolle spielt, was auch aus anderen Beobachtungen hervorgeht.

Der Tod tritt nicht selten bei Temperaturen ein, die im fieberhaften Zustande durchaus nicht ungewöhnlich und nicht tödlich sind.

Als Beispiel teilt Lambert folgenden Fall mit: Der Kranke wurde mit einer Temperatur von 39,5°, 116 Pulsen, 22 Respirationen bei vollem Bewußtsein aufgenommen. Vier Stunden später wurde er bewußtlos und delirierte bei 39,4° Temperatur, 132 Pulsen, 32 Respirationen; nach einem Bade fiel die Temperatur auf 37,7, der Puls auf 100, die Respiration auf 22. Nach 4 Stunden traten heftige Delirien ein; die Temperatur war 40,8, die Pulsfrequenz 120, Respiration 30. Nach einem zweiten Bad fiel die Temperatur auf 35,8; trotz Stimulantien trat der Tod ein. (l. c. S. 31.)

Als eigentliche Ursache des Todes bezeichnet Lambert in den meisten seiner Fälle gleichzeitiges Versagen der Atem- und Herzzentren. In einigen Fällen bedingte plötzliche Starre der Atemmuskeln und der ganzen Körpermuskulatur Erstickung; die Starre war so intensiv, daß künstliche Atmung unmöglich war. Wenn die Atmung vor dem Herzen stillstand, konnte in einigen Fällen künstliche Atmung den Kranken retten; in anderen Fällen stand das Herz zuerst still und nichts konnte es wieder erregen (l. c. S. 15). Nach Hiller soll Michaelis (1867) zuerst die Asphyxie durch Erschöpfung der Brustmuskulatur als Todesursache beim Hitzschlag bezeichnet haben, doch ist die Annahme, der Hitzschlag beruhe auf „Stickfluß“ („solar asphyxia“) schon weit älter (Hill 1856, s. Wagner¹⁵⁶⁾).

Jene Zustände erinnern an die bei Tieren beobachteten. Ob aber die Rigidität der Muskeln als „Wärmestarre“ zu deuten ist, oder vielmehr als tonische Kontraktion, ist zweifelhaft; das letztere ist wahrscheinlicher.

Unter den **Folgezuständen des Hitzschlages** spielen die nervösen und psychischen Störungen eine hervorragende Rolle; oft kommen hier indes Wechselungen mit Sonnenstich in Frage (s. unten). Schon während des akuten Anfalles treten, wie erwähnt, schwere psychische Störungen unter Bewußtlosigkeit auf, heftige Delirien, Wahnideen, selbst tobsuchtartige Zustände; besonders oft wird von Selbstmordversuchen im Anfall berichtet. Diese Zustände können in kurzer Zeit vorübergehen; nicht allzu selten schließen sich aber länger dauernde, endlich zum Tode führende Störungen an, die jedenfalls auf materielle Veränderungen in der Gehirnsubstanz hindeuten. Von verschiedenen Autoren werden Koordinationsstörungen, aphasische Zustände (Herford¹⁶²⁾), Lähmungen und Epilepsie erwähnt; in anderen Fällen entwickeln sich dauernde Psychosen verschiedener Formen, Melancholie, fortschreitende Demenz, Paralyse (Victor¹⁵³⁾, Frost¹⁵⁴⁾, Finckh¹⁵⁵⁾ u. a.).

d) **Sektionsbefunde** von Hitzschlagfällen sind zwar in großer Zahl vorhanden, aber leider oft wenig beweiskräftig, da in sehr vielen Fällen die

Leichen sich im Zustande vorgeschrittener Fäulnis befanden und die Sektionen wohl nicht immer mit der nötigen Sachkenntnis gemacht wurden. Außerdem fehlt es auch hier nicht an Verwechselungen zwischen Tod durch Hitzschlag und durch Sonnenstich. Daher erklären sich die großen Widersprüche in den einzelnen Angaben und die große Verschiedenheit der auf die Befunde sich stützenden Theorien. Einen wirklich pathognomonischen Leichenbefund für den Tod an Hitzschlag gibt es nicht. Es ist auch natürlich, daß der Befund je nach dem Stadium, in dem der Tod erfolgte, verschieden ist.

Als charakteristisch wird, ganz übereinstimmend mit dem Verhalten überhitzter Tiere, das frühzeitige Vorhandensein starker Totenstarre und der schnelle Eintritt der Fäulnis bezeichnet. Dieser erklärt sich hinreichend durch die Witterungsverhältnisse und durch die länger anhaltende hohe Temperatur der Leichen.

Von besonderer Wichtigkeit ist entsprechend der im Leben beobachteten Erscheinungen das Verhalten des **Zentralnervensystems**, der Zirkulationsorgane, besonders des Herzens und des Blutes, der Atmungsorgane und der großen Drüsen.

Beim Tode in dem akuten Stadium des Hitzschlags ist meist starke Blutfülle des Gehirns und seiner Häute vorhanden (Obernier u. a.), und man kann wohl annehmen, daß es sich, ebenso wie an der Gesichts- und Kopfhaut, anfangs um eine starke kongestive Hyperämie mit allgemeiner Füllung der Gefäße handelt. Schneider¹⁵⁷⁾ berichtet indes über 2 sehr schnell tödliche Fälle, bei denen Müller (Jena) die Pia mater und das Gehirn auffallend blaß und blutleer fand, ebenso Wagner in 2 akuten Fällen. Ist das Initialstadium vorüber und der Tod an der zunehmenden Herzschwäche, unter Erstickungszuständen bei Blässe und Cyanose des Gesichts erfolgt, so ist das bekannte Bild einer venösen Hyperämie der Häute, besonders der Pia mater, der Plexus und der Marksubstanz, bei größerer Blässe der grauen Substanz und seröser Durchtränkung des Gehirns und seiner Häute, zu erwarten. (Die von Arndt¹⁵⁸⁾ supponierte „trübe Schwellung, parenchymatöse Entzündung“ des Gehirns gehört in das Bereich der Phantasie.) Lambert führt unter den tödlichen Komplikationen auch Meningitis an.

van Gieson¹⁵⁹⁾ untersuchte Schnitte vom Rückenmark, Kleinhirn und verschiedener Teile des Großhirns mit der Nisslschen Methode; alle Teile, besonders Groß- und Kleinhirn zeigten ausgedehnte Veränderungen der chromophilen Körper der Ganglienzellen, Verminderung an Zahl, in einigen Zerfall in feine Stäubchen, dunkle Färbung des Kernes. van Gieson betrachtet diese Veränderungen als akute (toxische) parenchymatöse Degeneration des Neurons. (Abb. bei Lambert.)

Auch Ewing¹³³⁾ berichtet über ähnliche Veränderungen in zwei Fällen von Hitzschlag, doch fand er stärkere Läsionen nur in einzelnen Gruppen.

Zirkulationsorgane. Das Herz wird in frischen Fällen und bei frühzeitiger Sektion fest kontrahiert und starr gefunden (Wood, Arndt u. a.), besonders der linke Ventrikel. Wood hält die exzessive Starre des Herzens infolge von Gerinnung des Myosins für pathognomonisch für Hitzschlag, doch soll sie in den meisten Fällen erst unmittelbar nach dem Tode eintreten und nach wenigen Stunden schwinden. In anderen Fällen ist es schlaff und stark mit Blut gefüllt, besonders rechts. Ekchymosen kommen unter dem Perikard, besonders aber unter dem Endokard hauptsächlich am Septum im linken Ventrikel vor, und zwar so regelmäßig, daß Dittrich¹⁶⁰⁾ sie charakteristisch für Hitzschlag hält. Dabei ist allerdings zu bemerken, daß solche Extravasate auch bei anderen plötzlichen Todesfällen, besonders den mit

Krämpfen einhergehenden, z. B. bei Eklampsie, gewöhnlich sind. Blut-extravasate werden auch an anderen Teilen beobachtet, z. B. am Gehirn und seinen Häuten, an den Karotiden usw.; Köster¹⁶¹⁾ fand ein Extravasat im oberen Halsganglion, kleinere Blutungen auch in anderen Teilen des Sympathicus, den Scheiden der N. vagi; ähnlich Siedamgrotzky¹⁶³⁾. Diese Blutungen haben allem Anschein nach nur die Bedeutung von Stauungsblutungen. Das Vorkommen von älteren Veränderungen am Herzen, z. B. starke Entwicklung des subperikardialen Fettgewebes oder Erkrankungen der Klappen wird öfter hervorgehoben (Dittrich, Hiller u. a.) und ist als disponierendes Moment von Bedeutung.

Besondere Wichtigkeit hat man dem Verhalten des **Blutes** beigelegt, indem man vielfach in einer Veränderung des Blutes das Wesen des Hitzschlages zu finden glaubte. Übereinstimmend wird fast stets das Flüssigbleiben des Blutes an der Leiche hervorgehoben, wie es ja auch in Fällen von akutem Erstickungstod gefunden wird. Im übrigen weichen die Angaben über die Beschaffenheit des Blutes sehr voneinander ab, beruhen aber z. T. auf ganz irrigem Vorstellungen. Wenn z. B. Hiller hervorhebt, daß das Blut in Arterien und Venen keinen Unterschied mehr erkennen läßt, so ist das bekanntlich in allen Leichen so, solange nicht von neuem Luft-Sauerstoff eingewirkt hat; daß das Blut seine Fähigkeit verloren haben soll, Sauerstoff aufzunehmen und heller zu werden; daß es durchscheinend und lackfarbig ist, und daß der Blutfarbstoff größtenteils in das Plasma übergegangen ist, ist die gewöhnliche Folge der Fäulnis. Was die in einigen Fällen angeblich gefundene saure Reaktion des Blutes anlangt (Obernier, Wood), so sind diese Angaben mit großer Vorsicht aufzunehmen. Im Leben kommt saure Reaktion des Blutes überhaupt nicht vor, sondern nur Verminderung der Alkaleszenz, die nicht durch einfache Prüfung der Reaktion zu bestimmen ist. An „Gerinnungen des Serum-Albumins durch die im Blute enthaltenen Säuren“ (Hiller, S. 250) ist selbstverständlich nicht zu denken.

Die **Lungen** sind stets stark mit Blut überfüllt, oft mit Blutaustritten durchsetzt (sog. Lungenapoplexie). Auch Pneumonien kommen vor.

Auf das Verhalten der **großen Drüsen**, der Leber, der Nieren ist besonders mit Rücksicht auf die Annahme eines toxischen Zustandes Wert gelegt worden. So ist namentlich von Arndt das Vorhandensein einer sog. „trüben Schwellung“ oder „parenchymatösen Entartung“ behauptet worden. Abgesehen davon, daß eine solche trübe Schwellung im ursprünglichen Sinne sich überhaupt als einheitliche Veränderung nicht aufrecht erhalten läßt, ist gerade hier die vorgeschrittene Fäulnis eine häufige Quelle des Irrtums, die eigentümlich matte, undurchscheinende Beschaffenheit des Leber-, z. T. auch des Nierenparenchyms ist eine gewöhnliche Folge kadaveröser Zersetzung. Auch die mangelhafte Färbbarkeit der Kerne im mikroskopischen Präparat ist häufig auf diesen Umstand zurückzuführen.

Verfettungszustände, besonders der Leber, wie sie bei Tieren infolge der Überhitzung beobachtet werden, sind in akuten Fällen an Hitzschlag beim Menschen kaum in höherem Grade als Folge dieser Todesursache zu erwarten, und gewöhnlich auf die so häufig vorkommende Steigerung des normalen Fettgehaltes der Leberzellen zurückzuführen. In protrahierten Fällen ist das Auftreten stärkerer fettiger Entartung wohl denkbar.

Herford¹⁶²⁾ beschrieb einen der akuten Leberatrophie gleichenden Zustand der Leber mit allgemeinem Icterus, Blutungen im Endokard, im oberen Teil des Magens

und Darms, bei einem im Coma mit Cyanose, stertorösem Atem bei 42° Temperatur unter der Diagnose „Hitzschlag“ aufgenommenen Kranken, der nach vorübergehender Besserung blutige Darmentleerungen bekam, und schon nach zwei Tagen an Kollaps starb. (In einem zweiten Falle, der nach 8 Tagen in Heilung überging, war ebenfalls Icterus mit Darmblutungen vorhanden.) Das Auftreten einer so schweren Leberveränderung im Laufe von 2 Tagen muß als ungewöhnlich bezeichnet werden; leider fehlt eine Angabe über die histologischen Veränderungen der Leber.

Das Vorkommen von Diarrhöen, von Darmblutungen und Icterus wird auch von anderen Autoren (z. B. Lambert) angegeben. Die Nieren sind meist nicht besonders verändert. Der Blutgehalt der Bauchorgane wird teils stark, teils gering (Wagner) gefunden.

e) Theorie. — Die Ansichten über die **Entstehung des Hitzschlages** gehen noch mehr auseinander, als die Beurteilung der schweren Folgen der künstlichen Hyperthermie bei Tieren. Es liegt dies zum Teil an der großen Verschiedenheit der Bedingungen des Zustandekommens der Erkrankung und an der Verwechslung mit anderen Zuständen, die von dem eigentlichen Hitzschlag zu trennen sind. Während ein Teil der Fälle, besonders die tropischen, der künstlichen Hyperthermie bei Tieren sehr nahe kommt, handelt es sich in den in gemäßigten Klimaten vorkommenden um Komplikation mit gesteigerter Wärmeproduktion durch starke Muskelanstrengung, Erschöpfung, mangelhafter Wasseraufnahme, von denen bald das eine, bald das andere Moment stärker zur Geltung kommt. Außerdem kommt eine Kombination mit direkter Überhitzung des Gehirns durch Strahlung in vielen Fällen vor (Sonnenstich). Man hat ferner die Entstehung des Hitzschlaganfalles und die eigentliche Ursache des Todes an Hitzschlag zu unterscheiden.

Die wichtigsten Theorien sind folgende:

Der Hitzschlag ist lediglich die Folge einer Wärmestauung durch Störung der Wärmeregulierung, Verminderung der Wärmeabgabe, zum Teil bei vermehrter Produktion.

Der Tod erfolgt a) durch direkte Schädigung der Ganglienzellen des Zentralnervensystems durch die erhöhte Temperatur, b) durch direkte Schädigung der Herzmuskulatur durch die Hitze (Stillstand durch Wärmestarre) oder c) durch Lähmung des Herzens infolge der vorausgegangenen Erregung.

Der Hitzschlag ist eine Folge der Überanstrengung der Herz- und Atemmuskulatur, die Behinderung des respiratorischen Gradwechsels nach sich zieht. Der Tod erfolgt an Asphyxie.

Der Hitzschlag ist eine Folge einer Veränderung des Blutes a) Eindickung des Blutes, Wasserverarmung der Gewebe durch reichliche Wasserabgabe bei mangelnder Aufnahme, mangelhafter Wärmeabgabe und dadurch bedingter Hyperthermie mit ihren weiteren Folgen; b) Schädigung der roten Blutkörperchen bis zur Behinderung der O-Aufnahme; Tod an Asphyxie; c) Auflösung der roten Blutkörperchen und toxische Wirkung des Häoglobins.

Der Hitzschlag erfolgt durch Anhäufung von giftig wirkenden Stoffwechselprodukten, der Tod entweder durch direkte Schädigung der Ganglienzellen, oder durch allgemeine Einwirkung auf die zelligen Elemente, das Blut, die großen Drüsen, den Herzmuskel.

Die Annahme, daß der Hitzschlag eine durch Mikroorganismen hervorgerufene Infektionskrankheit sei (Sambon), bedarf kaum einer ernstlichen Diskussion.

Es ist einleuchtend, daß die verschiedenen Ursachen, auf die in den einzelnen Theorien besonderer Wert gelegt wird, in verschiedenen Kombinationen miteinander wirken können. Es ist wohl ohne weiteres klar, daß eine so intensive Einwirkung auf den Organismus, wie es die Steigerung der Eigenwärme um $6-8^{\circ}$ C. bedeutet, nicht ein Organ oder eine Funktion allein schädigen kann. Man muß ferner berücksichtigen, daß allgemeiner Tod stets Absterben des Zentralnervensystems bedeutet, welches seinerseits entweder direkt durch Schädigung der Ganglienzellen oder (indirekt durch Aufhören der Zirkulation, des Gasaustausches von seiten des Herzens, des Blutes oder der Atmungsorgane) erfolgen kann. Man muß also die primäre Schädigung festzustellen suchen.

In der Regel pflegt man als Hitzschlag s. str. nur solche Fälle zu bezeichnen, bei denen die Eigenwärme ganz abnorm gesteigert ist. Indes ergibt sich aus dem Vorhergehenden, daß es doch eine große Reihe von allmählichen Übergängen von den mit geringer oder sogar fehlender Temperatursteigerung verlaufenden Fällen bis zu den ganz foudroyanten hyperpyretischen Formen gibt. Und auch jene afebrilen oder subfebrilen Fälle können überraschend schnell zum Tode führen. Entweder handelt es sich um die Vorboten des eigentlichen Hitzschlags, dessen Ausbildung zeitig verhindert wurde, oder um Fälle, bei denen eben schwere Symptome seitens des Nervensystems, des Herzens und der Atmung ohne Temperatursteigerung einhergehen.

Der Ausdruck **Hitzeerschöpfung** (heat-prostration) ist für diese Zustände ganz zutreffend, doch ist dabei zu berücksichtigen, daß darunter einfache Ohnmachten und schwere, selbst tödliche Fälle zusammengefaßt werden.

Eine Störung der Wärmeregulierung ist hierbei noch nicht, oder doch nur in geringem Grade vorhanden; aber der Organismus scheint sich in einem labilen Zustand zu befinden, so daß durch eine geringe Veranlassung (leichte Muskelanstrengung, reichliche Nahrungsaufnahme, alkoholisches Getränk — vgl. Lambert) die Grenze der Widerstandsfähigkeit überschritten werden kann und manchmal mit einem Schlage der hyperpyretische Anfall eintritt.

Gegen die Annahme, daß der Tod an hyperpyretischem Hitzschlag lediglich die Folge der Temperatursteigerung sei, ist vielfach — und nicht mit Unrecht — eingewendet worden, daß die Temperatur in tödlichen Fällen keineswegs immer so exzessive Grade erreicht, daß das Leben dabei unmöglich ist.

Die äußerste Grenze der noch ertragbaren Temperatur muß selbstverständlich unterhalb derjenigen liegen, bei der die Ganglienzellen des Zentralnervensystems absterben. Eine absolute Bestimmung dieser Grenze ist zurzeit nicht möglich. Aus den Versuchen an Tieren (und Beobachtungen an Menschen) ergibt sich aber, daß diese Grenze ungefähr bei 46° C. liegen muß. Im allgemeinen erfolgt der Tod schon bei $43-44^{\circ}$, selbst $40-41^{\circ}$. Er kann dann also nicht die Folge einer direkten Abtötung der Ganglienzellen, wohl aber einer Lähmung der lebenswichtigen Zentren sein.

Eine besonders wichtige Frage ist aber, ob die Temperatursteigerung tatsächlich, wie es in der Regel angenommen wird, als Folge einer „Wärmestauung“ aufzufassen ist, wie bei der experimentellen Hyperthermie bei Tieren, oder ob es sich nicht vielmehr — wenigstens teilweise — um eine

gesteigerte Wärmeproduktion durch vermehrten Stoffumsatz aus zentraler Ursache, also um eine echte febrile Temperatursteigerung handelt. Vieles weist darauf hin, daß es sich in der Tat so verhält; die Fälle sind nicht so selten, in denen nach dem Temperaturabfall plötzlich wieder eine Steigerung mit tödlichem Ausgang bei ruhigem Verhalten und in kühler Umgebung eintritt. Von einer Behinderung der Wärmeabgabe kann dabei nicht die Rede sein. Wie soll diese ferner die längere Zeit anhaltenden hohen Temperaturen nach Beseitigung der ursprünglichen Schädlichkeit erklären, wenn nicht durch eine nachhaltige schwere Schädigung der die Wärmeproduktion regulierenden Zentren?

Daß in vielen Fällen — besonders in den bei anstrengenden Märschen und Aufhören der Transpiration in unseren Klimaten, sowie in den extrem hohen Temperaturen bei Heizern in den Tropen vorkommenden — eine „Wärmestauung“ den Anfang macht, ist wohl nicht zu bezweifeln. Daß diese aber überhaupt zur Ausbildung kommt, weist darauf hin, daß die Fähigkeit der Regulierung nachläßt. Das Aufhören der Schweißabsonderung ist sehr wahrscheinlich mehr die Folge einer nervösen Störung (Lähmung der Sekretionsnerven), als die eines zu geringen Wasservorrates. Von manchen Autoren (wie P. Schmidt) wird mit guten Gründen auf eine Lähmung der Vasomotoren Wert gelegt, von anderen auf Nachlaß der Herzaktion und der Respiration (Cheyne-Stokessches Phänomen). Aber alle diese und andere Störungen deuten auf eine gemeinsame Quelle, ein Versagen der Zentra der Medulla oblongata, nach einer vorausgegangenen Überreizung. Wenn wir nach anderen Schädigungen des Zentralnervensystems ((z. B. nach Verletzung des Halsmarkes) plötzlich starke Steigerungen der Wärmeproduktion eintreten sehen, so dürfte auch hier ein ähnlicher Vorgang anzunehmen sein.

Die Annahme, daß der Tod die Folge einer direkten **Schädigung der Herzmuskulatur** — durch Wärmestarre — ist, kann schwerlich aufrecht erhalten werden in Anbetracht der Tierversuche, in denen das Herz noch Kontraktionen nach dem Tode machte und noch elektrisch erregbar war. Die Starre des linken Ventrikels ist ebenso wie die der Körpermuskeln Totenstarre, die sich aber unmittelbar an die letzten Kontraktionen anschließen kann, besonders wenn übermäßige Anstrengungen vorausgegangen sind. Lähmung der Herztätigkeit — plötzlicher Stillstand — ist keineswegs immer mit Erschlaffung (Stillstand in der Diastole) verbunden. Auch ist kaum anzunehmen, daß der Stillstand Folge einer unmittelbaren Einwirkung auf die Muskulatur ist, sondern vielmehr, daß er hier wie auch in anderen Fällen von plötzlichem Stillstand von zentralen Ursachen abhängt. Wie weit die Ganglienzellen des Herzens selbst dabei in Frage kommen, ist schwer zu sagen, nachdem man ihnen eine motorische Funktion abgesprochen hat. Die gewaltige Erregung der Herzaktion durch die Temperatursteigerung kann unabhängig von der Reizung der Zentra der Acceleratoren sein, während die Beschleunigung der Kontraktionen unter dem Einfluß gesteigerter Muskeltätigkeit, die so häufig dem Hitzschlag vorausgeht, zentralen Ursprungs ist (H. E. Hering¹⁶⁷), Johansson¹⁶⁸). Kann schon diese letztere, bis zur Erschöpfung gesteigert, den Tod durch „Herzlähmung“ zur Folge haben, so ist das bei Summierung beider Ursachen noch leichter der Fall.

Die gewaltig beschleunigten, immer unvollständigeren Kontraktionen reichen nicht mehr aus, um eine regelmäßige arterielle Zirkulation in Gang

zu erhalten; die nächste unausbleibliche Folge ist die Rückwirkung auf den Lungenkreislauf, die Behinderung des respiratorischen Gaswechsels, Tod unter asphyktischen Erscheinungen.

Die von Lambert erwähnte tonische Kontraktion der Atemmuskulatur im Anschluß an die andauernde gewaltsame Überanstrengung kann wohl schließlich den Tod herbeiführen, ist aber mehr als eine agonale Erscheinung zu betrachten; auch die Starre des Zwerchfells ist schwerlich als Wärmestarre zu deuten, sondern als der schnelle Übergang der letzten Kontraktionen in die Leichenstarre. Die Unerregbarkeit durch den elektrischen Strom erklärt sich dadurch vollkommen.

Der „**Eindickung des Blutes**“ durch mangelhaften Ersatz der ausgeschiedenen Flüssigkeit und der dadurch bedingten plötzlichen Behinderung der Transpiration als Ursache der Hyperthermie ist eine große, oft wohl übertriebene Bedeutung beigelegt worden.

Die Angabe, daß die Eindickung so beträchtlich sein könne, daß sie den Übertritt aus den Arterien in die Venen hindert, ist irrig; der mangelhafte Abfluß und die dunkle Farbe des Blutes bei der Venäsektion erklärt sich durch die dem Tode vorausgehende Schwäche der Herzaktion.

Genaue Untersuchungen über die Wasserverarmung des Blutes beim Hitzschlag fehlen. Senffleben^{170a)} gibt an, daß er in einer Reihe von Hitzschlagfällen eine Vermehrung der Trockensubstanz um 12—15 Proz. gefunden habe. Es ist aber bekannt, daß die Gefäße in hohem Grade die Fähigkeit besitzen, die Zusammensetzung des Blutplasmas konstant zu erhalten, indem bei jeder Verminderung des Wassergehaltes sofort ein Ersatz durch Hinzuströmen von seiten der Gewebe stattfindet, doch hat dies eine Grenze.

Aus den neuen Untersuchungen von Plehn¹⁷⁰⁾ scheint mit Sicherheit hervorzugehen, daß bei Gesunden bei verminderter Wasseraufnahme und sehr vermehrter Ausscheidung durch Schweiß der Gehalt des Blutplasmas an festen Bestandteilen sich in kaum merklicher Weise ändert. Vielleicht kann eine Verminderung der gesamten Plasmamenge (bei annähernd gleicher Zusammensetzung) eintreten, wobei die relative Zahl der roten Blutkörperchen beträchtlich zunimmt, also auch der Hämoglobingehalt steigt.

Die Wasserverarmung der Gewebe, die sich durch intensives Durstgefühl äußert, kann zweifellos eine Bedeutung bei der Entstehung des Hitzschlags haben, doch erreicht sie sicher nicht so hohe Grade, wie bei Cholera, Tod durch Verdursten usw., ja, sie kann vollständig fehlen. Ihre Folge ist weitere Steigerung der Eigenwärme, besonders bei Fortdauer der Produktion und schwacher Herzaktion (Musehold.)¹⁶⁹⁾

Eine Schädigung der roten Blutkörperchen durch die erhöhte Temperatur bis zur Behinderung der O-Aufnahme ist durchaus nicht bewiesen und selbst bei den höchsten Temperatursteigerungen beim Hitzschlag noch nicht zu erwarten. Lambert fand ausgesprochene Leukocytose; die roten Blutkörperchen etwas deformiert, den Gehalt an Hgbin vermehrt.

Die theoretische Annahme von E. Albrecht¹³⁾, daß bei Heizern, bei einer Lufttemperatur von 55° C. und mehr, ausgedehnte Mikrocyten- und Blutplättchenbildung stattfinden müsse, ist keineswegs begründet, wenn auch Alterationen der roten Blutkörperchen nicht ausgeschlossen sind. Die Tierversuche ergeben keinen stärkeren Zerfall. Immerhin sind ausgedehnte Untersuchungen beim Menschen wünschenswert.

Neuerdings hat Senftleben^{170a)} auf Grund des Blutbefundes in mehreren leichten und schweren Hitzschlagfällen die Behauptung aufgestellt, daß der Tod an Hitzschlag verursacht werde durch die Zerstörung der roten Blutkörperchen, deren gelöstes Hämoglobin nach der jetzt verlassenen Theorie von A. Köhler eine „explosionsartige Lösung“ der Leukocyten und massenhafte Fibrinfermentbildung herbeiführen sollte. Als Ursache der Lösung der roten Blutkörperchen, also als die eigentliche Ursache des Hitzschlages betrachtet Senftleben die Eindickung des Blutes durch starken Wasserverlust, wobei er sich (jedoch nicht mit Grund) auf ältere Versuche von Maas beruft. Senftleben will in allen Fällen von Hitzschlag als Zeichen des Hämoglobinverlustes zahlreiche, Siegelring-, Pessarien-, Hufeisenformen, goldgelbe Körner u. dgl. gefunden haben. In Versuchen an Kaninchen mit Injektion von lackfarbigem Blute glaubt Senftleben eine vollständige Bestätigung seiner Ansicht zu erblicken.

Die schweren Folgezustände, die sich so plötzlich an die Insuffizienz der normalen regulatorischen Vorgänge unter dem Bilde einer schweren fieberhaften Krankheit mit vorwiegender Beteiligung des Zentralnervensystems anschließen, haben oft die Vermutung einer **Autointoxikation** nahegelegt, doch ist ein Beweis für das Vorhandensein toxischer Substanzen als Ursache der schweren Symptome nicht erbracht, wenn auch die Möglichkeit, daß sich giftig wirkende Substanzen beim Hitzschlag bilden, nicht in Abrede zu stellen ist.

Die **Intoxikationstheorie** nimmt an, daß schädliche Stoffwechselprodukte im Körper zurückgehalten werden, die durch Schädigung der Ganglienzellen die schweren Störungen des Sensoriums und den Tod zur Folge haben. Als Beweise werden die histologisch nachweisbaren Veränderungen der Ganglien betrachtet (van Gieson, Ewing), während andere diesen eine geringere Bedeutung beilegen und sie mehr der Hitzewirkung als solcher zuschreiben. Jedenfalls sind diese Veränderungen einer Wiederherstellung fähig.

Als weitere Beweise für die Existenz heftig wirkender Toxine wird die Giftigkeit des Harns und des Blutserums von Hitzschlagkranken angeführt (Meißner¹⁶⁴⁾, van Gieson, Levenen¹⁶⁶⁾. Die Retention der toxischen Substanzen wird durch die nicht selten vorkommende Suppression des Harns und der Hautperspiration erklärt.

Als giftig wirkende Stoffe, die hierbei in Betracht kommen könnten, hat man wiederholt (nach dem Vorgang von Obernier) den Harnstoff angeschuldigt und hat sogar den Hitzschlag als eine Art Urämie gedeutet, jedenfalls nicht mit Recht. Zum Zustandekommen eines urämischen Anfalls würde eine immer nur relativ kurze Zeit dauernde Suppression des Harns (die überdies nicht konstant ist) nicht ausreichen. Die gewöhnlichen Stoffwechselprodukte der Drüsen und Muskeln können schwerlich diese Wirkung haben; sog. „Ermüdungsstoffe“ nur dann, wenn eine wirkliche Überanstrengung vorausgegangen ist. Auch die mehrfach angeschuldigte CO₂-Vergiftung kann nur eine nebensächliche Bedeutung haben. Es müßten schon ganz besonders giftige Substanzen in Frage kommen, die sich nur unter bestimmten Bedingungen bilden. Und zwar müßten diese Stoffe schon in sehr kurzer Zeit entstehen, wenn man diejenigen Fälle von Hitzschlag berücksichtigt, in denen der Tod schnell nach kurzen Vorböten erfolgt. Die Behauptung von Senftleben, daß der Tod an Hitzschlag die Folge einer Vergiftung durch Fibrinferment sei (s. oben), ist nicht bewiesen; sie beruht auf unrichtigen Voraussetzungen.

Wir halten es nach dem Vorausgehenden für das wahrscheinlichste, daß der akute Hitzschlaganfall auf einem Versagen der lebenswichtigen Zentren der Medulla oblongata beruht, dem ein Stadium der Überreizung vorausgeht. Der anfänglichen Wärmestauung durch Insuffizienz der Regu-

lierungsvorgänge kann eine hyperpyretische Steigerung zentralen Ursprungs folgen. Die Störungen der Motilität und Sensibilität, wie die psychischen Störungen, z. T. auch die der Atmung und der Herzaktion, weisen auf denselben Ursprung hin. Der Tod erfolgt meist unter asphyktischen Erscheinungen.

4. **Sonnenstich.** (Insolation s. str.). — Als Sonnenstich im eigentlichen Sinne sind nur die Folgen der Einwirkung der strahlenden Wärme der Sonne auf den Kopf (das Gehirn) zu bezeichnen. Dabei kann allgemeine Hyperthermie bestehen, aber auch fehlen.

Die Erscheinungen des Sonnenstiches treten hauptsächlich bei Leuten ein, die sich mit entblößtem oder unzuweckmäßig bekleidetem Kopfe längere Zeit der Wirkung der Sonnenstrahlen in der heißen Jahreszeit in gemäßigten Klimaten oder in den Tropen aussetzen — im ersten Falle am häufigsten beim Arbeiten auf dem Felde oder beim Schlafen in der Sonne. In solchen Fällen kann selbstverständlich eine mehr oder weniger starke Erhöhung der Eigenwärme eintreten, so daß das Bild des Hitzschlages mit dem des Sonnenstiches vereinigt ist. Charakteristisch ist das Auftreten heftiger Kopfschmerzen und psychischer Störungen, maniakalischer Aufregung mit Verlust des Bewußtseins, Halluzinationen, Irrreden, nicht selten Konvulsionen; der Tod kann in dem akuten Anfall eintreten oder nach längerer Dauer. Auch im Falle des Überstehens des akuten Anfalls bleiben häufig mehr oder weniger schwere Störungen der psychischen und nervösen Funktionen zurück, die sich bis zur Demenz steigern können. In anderen Fällen sind dauernde Lähmungserscheinungen beobachtet.

Es ist kein Zweifel, daß diese Erscheinungen die Folge einer schweren Läsion des Gehirns durch die strahlende Wärme sind, deren physikalische Erklärung durch die Untersuchungen von P. Schmidt³²⁾ wesentlich gefördert ist. Wenn auch, wie erwähnt, chemisch wirkende Strahlen durch die Dicke des Schädels mit behaarter Haut hindurchgehen, so hält Schmidt (wie auch Möller) es für wenig wahrscheinlich, daß die ultravioletten Strahlen den Sonnenstich hervorrufen, daß vielmehr wahrscheinlich die hellen in die Tiefe eindringenden Strahlen des Sonnenlichtes diese Folge haben (s. S. 62).

Bei starker Bestrahlung des Nackens kann wohl eine direkte Einwirkung auf die Medulla oblongata in Frage kommen, in manchen Fällen wird heftiger Schmerz im Nacken bei Insolation angegeben.

Unter den anatomischen Befunden beim Tode durch Sonnenstich wird in erster Linie starke Hyperämie des Gehirns und seiner Häute hervorgehoben, die der Rötung und Schwellung der Gesichts- und Kopfhaut entsprechen würde. Oft wird entzündliche Exsudation erwähnt, doch handelt es sich wohl in der Regel um seröse Transsudate der Meningen. Das ebenfalls behauptete Vorkommen einer eiterigen Meningitis bei Sonnenstich, welches u. a. auch von Huguenin¹⁷²⁾ nicht in Abrede gestellt wird, darf wohl als unsicher betrachtet werden, denn wir wissen, daß eiterige Meningitis stets auf eine infektiöse Ursache zurückzuführen ist. Es müßte also geradezu angenommen werden, daß unter der Einwirkung der intensiven kongestiven Hyperämie und der serösen Durchtränkung das Eindringen von Mikroorganismen von der Umgebung, z. B. der Siebbeinhöhle und die weitere Entwicklung in den Meningen begünstigt werden könnte.

In bezug auf die Veränderungen des Gehirns in den späteren Stadien des Sonnenstiches besitzen wir eine — bis jetzt allein stehende — sehr wichtige Beobachtung von

A. Cramer¹⁷⁴); bei einer Frau, die sich 4 Monate vor dem Tode auf dem Felde der Wirkung der Sonnenstrahlen mit unbedecktem Kopfe ausgesetzt hatte, aber erst nachher mit Kopfschmerzen und Mattigkeit erkrankt war, hatten sich im Anschluß hieran schwere psychische Störungen, Sinnestäuschungen, Angstzustände, Delirien und Bewußtseinstörung entwickelt, der Tod trat ziemlich plötzlich ein. Bei der Untersuchung des Gehirns fand sich ein über den größten Teil des Großhirns und des Kleinhirns verbreiteter Faserschwund in der Rinde, während auffallenderweise die Ganglienzellen überall unverändert waren.

Dieser Befund erinnert sehr an die bei Dementia paralytica gefundenen Veränderungen.

Auch Gehirnabszeß wird als Folge von Sonnenstich angegeben; in einem solchen von v. Eiselsberg¹⁷⁵) beschriebenen Falle handelte es sich aber zweifellos um einen sekundären Hirnabszeß im Anschluß an eine Knocheneiterung, die mit dem Sonnenstich nichts zu tun hatte.

In einem von M'Kendwick¹⁷⁶) mitgeteilten Falle hatte sich bei einem 22jährigen Manne, der mit bloßem Kopf in der Sonne geschlafen hatte, eine schwere Gehirnaffektion entwickelt, die nach 13 Tagen zum Tode führte; die ganze hintere Hälfte der linken Hemisphäre war erweicht, in den Windungen waren zahlreiche rote Flecken. (Nach der Meinung des Verf. Meningoencephalitis.)

Soltmann¹⁷⁷) berichtet über drei charakteristische Fälle von Sonnenstich bei Kindern, die an einem sehr heißen Tage auf sonnigem Platze sich aufgehalten hatten. Das eine starb an „Meningitis“ schon am folgenden Tage (ohne Sektion). Vergl. auch die von P. Schmidt (p. 8) mitgeteilten Fälle.

Als Beispiele mögen zum Schluß folgende Fälle mitgeteilt werden, von denen der erste (wenn die Angabe der fehlenden Temperaturerhöhung zutreffend ist(?), vielleicht mehr dem Bilde des „Sonnenstichs“ entspricht.

Ein bisher gesunder Gasarbeiter von 54 Jahren, der den ganzen Tag schwer in der Sonne gearbeitet hatte, fiel plötzlich bei der Arbeit bewußtlos zusammen und wurde mit der Diagnose „Hitzschlag“ in das städtische Krankenhaus gebracht (21. Juli 1900). Bei der Aufnahme wird vollständiges Coma, beginnendes Cheyne-Stokesches Atmen konstatiert; die Extremitäten sind beiderseits schlaff, Reflexe fehlen, auch auf starke Hautreize erfolgt keine Reaktion; Pupillen eng, reaktionslos, keine Konvulsionen, später geringe Zuckungen an beiden Armen und Beinen. Puls gespannt, „kein Fieber, Haut heiß“ (Temperaturangabe fehlt leider).

Therapie: Kaltes Bad; Venäsektion, durch welche dunkles dickflüssiges Blut entleert wurde; Kochsalzinfusion, Kampfer, Eis. Abends Tod.

Sektion am folgenden Tage. Totenstarre vorhanden. Am Rumpf und den Extremitäten dunkelblau-violette Totenflecke, die Haut des Gesichts stark gerötet, die der Arme und Hände, des Gesichts und Nackens stark gebräunt. Im Längsblutleiter flüssiges Blut, die weiche Hirnhaut an der Konvexität weißlich getrübt und verdickt (chronische Leptomeningitis), in mäßigem Grade ödematös. Die weiße Substanz des Gehirns sehr blutreich, die graue verhältnismäßig blaß; keine Herderkrankungen. Das Herz ziemlich groß, schlaff, Klappen ohne Veränderungen, die Höhlen nicht erweitert. Unter dem Epikard und am vorderen linken Papillarmuskel einige kleine Hämorrhagien. Beide Lungen umfangreich, auf dem Durchschnitt, besonders in den unteren Lappen sehr blutreich, etwas ödematös; die Schleimhaut der Bronchien gerötet. Nieren graurot.

Weniger rein ist der folgende Fall:

Ein 47jähriger Arbeiter wird (an einem sehr heißen Tage, 3. Juli 1905 — Temperatur ca. 25° R —) unter der Diagnose „Hitzschlag“ in völlig unbesinnlichem Zustand ins Krankenhaus gebracht, hat starkes Trachealrasseln, kleinen, leicht wegdrückbaren, sehr frequenten Puls; Herztöne sind infolge des Rasselns nicht hörbar. Trotz kalter Übergießungen, Eisblase, Kampfer, erfolgte der Tod noch an demselben Tage. Temperaturangabe fehlt leider.

Sektion am folgenden Tage. Kräftig gebaute Leiche mit starker Totenstarre, ver-

breiteten Totenflecken am Rücken. Die Haut der Unterarme und Hände, des Gesichts und Halses intensiv braun pigmentiert. Muskulatur ziemlich trocken. Der Schädel groß, länglich (größte Länge im Lichten 19 cm), Dura mater fest adhärent, die Venen der Dura und Pia mater stark gefüllt, in den weichen Häuten ziemlich viel seröse Flüssigkeit. Das Hirn wiegt vor der Eröffnung 1810, nachher 1770 g. Die Ventrikel enthalten reichliche klare Flüssigkeit, Gehirnsubstanz stark durchfeuchtet, weich, auf dem Durchschnitt des Markes finden sich zahlreiche kleine Blutpunkte, keine Herderkrankungen.

Das Herz ausgedehnt, beide Ventrikel weit und schlaff. Unter dem Endokard des Septum einige hämorrhagische Flecke. Tricuspidalostium sehr weit. Die rechte Lunge ist hinten adhärent, die Alveolen sind, besonders vorn, ausgedehnt, das Lungengewebe besonders in den Unterlappen blutreich und mäßig ödematös.

Die Leber ist groß, höckerig, mit starker Bindegewebswucherung, die Milz geschwollen; die Nieren groß und blutreich; die Magenschleimhaut pigmentiert und höckerig.

Es handelte sich in diesem Falle augenscheinlich um einen Potator mit Lungenemphysem und chronischem Hydrocephalus. Die auf die Todesart zu beziehenden Veränderungen bestehen in starker venöser Blutfülle und Ödem des Gehirns und seiner Häute, Blutfülle und Ödem der Lungen, Blutungen unter dem Endocardium.

5. Folgen **anhaltender Hitzewirkung** für das Gehirn.

Im Anschluß an die Folgen einer mehr oder weniger akuten lokalen Hitzewirkung sind noch diejenigen Zustände zu erwähnen, die nach länger dauernder Einwirkung erhöhter Temperatur, besonders in Form der strahlenden Wärme auftreten. Im allgemeinen handelt es sich auch hier hauptsächlich um die Schädigung des Zentralnervensystems; die aber weniger in Gestalt eines akuten Anfalls, als in Form einer allmählich sich steigenden Erkrankung erscheint.

Diese Zustände kommen fast ausschließlich bei Leuten vor, die am offenen Feuer arbeiten, bei Heizern, Metallgießern, Schlossern und Schmieden in Gießereien, Maschinen- und Gewehrfabriken; doch scheinen auch bei Köchen und Köchinnen ähnliche Erkrankungen infolge von Hitzewirkung aufzutreten (Esquirol, Moreau). Natürlich können bei diesen Berufen auch Erkrankungen an Hitzschlag erfolgen, wenn die Arbeitsräume andauernd eine übermäßig hohe Temperatur haben, wie die Heizräume der Dampfer (s. oben), in der Hauptsache ist es aber doch die oft wiederholte oder länger andauernde Wirkung der von dem geschmolzenen Metall oder von der offenen Ofenglut ausgehenden strahlenden Wärme. Nach Eulenburg kann die Temperatur 1 1/2 Schritt vom Puddelofen 51—65° C, auf drei Schritt Entfernung noch 43—44°, auf sechs Schritt 28° C betragen, am Eingang der Hochöfen 53—55°, in fünf Schritt Entfernung noch 41° C.

Die größte Hitze trifft hauptsächlich Kopf und Gesicht und kann abgesehen von direkten Einwirkungen auf die Haut und die Conjunctiva andauernde Reizzustände des Gehirns hervorrufen, die sich in Kopfschmerzen, Veränderung der Stimmung, auch des Charakters äußern und schließlich in wirkliche Psychosen übergehen können. Mögen hier auch noch andere Momente, besonders hereditäre Anlagen und Alkoholismus, auch Kohlenoxydvergiftung mitwirken, so ist doch die ursächliche Bedeutung der Hitze in vielen Fällen nicht zu bezweifeln. Andererseits erwähne ich, daß Victor Erkrankungen bei Gewehrschlossern irrtümlich der Hitze zuschreibt, die sein Gewährsmann [Loeser¹⁷⁷] ausdrücklich als Kohlenoxydvergiftungen bezeichnet [die sog. „Hüttenkatze“]. Nach den Mitteilungen von Bartens

und Victor — abgesehen von älteren Autoren — sind es vorwiegend Zustände von Demenz, Melancholie, Paralyse, die dabei in Frage kommen: neuerdings bestreitet Finckh¹⁵⁵⁾ aber die früher mehr betonte Häufigkeit von Psychosen bei Feuerarbeitern; abgesehen von regionären Verschiedenheiten (Industrieregenden) dürften dabei die Verbesserungen der hygienischen Verhältnisse eine Rolle spielen.

Bartens¹⁷⁶⁾ teilt sechs Fälle von mehr oder weniger plötzlich aufgetretener Geisteskrankheit bei Heizern und Hüttenarbeitern mit; Victor berichtet über nicht weniger als 14 Fälle von Geisteskrankheit bei Arbeitern aus der Geschützgießerei und der Gewehrfabrik in Spandau innerhalb von acht Jahren, außerdem über einen 15. Fall von einem Heizer. In fünf Fällen war Erblichkeit nachgewiesen, ein Kranker war Trinker. „Fast immer wurden die Kranken zuerst unruhig, klagten über Kopfweh und öfter ging ein Stadium tiefer Depression voraus“; in 10 Fällen entwickelte sich ausgesprochene progressive Paralyse mit Lähmungserscheinungen, Sprachstörungen, Pupillendifferenz; in zwei Fällen Melancholie, in drei anderen Verrücktheit.

Anatomisch wurden in solchen Fällen chronisch entzündliche Veränderungen an den Meningen, in einigen auch Hämatome an der Innenfläche der Dura mater gefunden, deren Entstehung durch die Hitzewirkung wohl erklärlich ist.

Auch die bei Europäern in den Tropen vorkommenden Aufregungs- und Depressionszustände sind z. T. der Wirkung des heißen Klimas zuzuschreiben (s. Rasch¹⁷⁸⁾).

B. Die Kälte als Krankheitsursache.

Bei der Einwirkung niederer Temperaturen haben wir ebenso wie bei der Hitze die lokale Wirkung auf die Gewebe und die allgemeine Wirkung auf den ganzen Organismus zu unterscheiden. Abgesehen von der rein lokalen Kältewirkung auf die Gewebe (Erfrierung) sind hier noch gewisse indirekte Folgen einer lokalen oder mehr allgemeinen Abkühlung besonders der äußeren Körperoberfläche für die inneren Organe zu erörtern, die man als Erkältungen, Erkältungskrankheiten bezeichnet.

Im wesentlichen müssen wir uns hier auf die Darstellung der beim Warmblüter zu beobachtenden Erscheinungen beschränken; indes wird es sich empfehlen, auch das Verhalten der niederen Organismen, der Wirbellosen und der wechselwarmen Wirbeltiere gegenüber der Kälte kurz zu erörtern.

I. Widerstandsfähigkeit niederer Organismen gegen die Kälte.

a) Die Empfindlichkeit der Organismen gegen eine starke Herabsetzung der Temperatur nimmt ab, je niedriger die Organisation ist. Bakteriensporen, Diatomeen leisten den niedersten Temperaturen Widerstand. Milzbrandsporen behielten ihre Keimfähigkeit nach Abkühlung auf -100° (Frisch); nach Pictet¹⁷⁹⁾ vertragen die Bakteriensporen, ebenso wie auch die Samenkörner höherer Pflanzen Temperaturen von -200° C (cf. Pfeffer¹⁸⁰⁾).

Auch viele Protozoen, Infusorien und Amöben leisten der Kälte großen Widerstand, hauptsächlich im eingekapselten Zustand, während sie sonst durch Gefrieren zugrunde gehen.

Unter den **Wirbellosen** scheinen viele Würmer, Arthropoden, Mollusken sehr widerstandsfähig gegen das Gefrieren zu sein. Es ist bekannt, daß nicht bloß die Eier, sondern auch die Puppen vieler Schmetterlinge bei ihrer normalen Entwicklung im Winter vollständig gefrieren müssen.

Auch von Wasserkäfern (*Hydrophilus*, *Dytiscus*) ist mehrfach behauptet, daß sie nach dem Gefrieren weiterleben. Kochs¹⁸²) fand, daß Gelbrandkäfer nach 5—6 stündigem Eingefrorensein bei -3° wieder zum Leben kam; beim Durchschneiden der eingefrorenen Tiere zeigte sich aber, daß sie innen noch nicht festgefroren waren. Nach 6 stündigem Verweilen im Eise bei -6° waren die Käfer tot. Die Käfer gerieten bei -4° in große Erregung, während sie bei -1 bis -2° sehr träge waren; allmählich sanken sie hin und wurden starr, nie wurde ein solches Tier in der Wärme wieder lebendig. In Pouchets¹⁸³) Versuchen starben Käfer und andere Wasserinsekten stets beim Einfrieren bei -16° . Maikäfer starben sämtlich nach dem Gefrieren bei -18 — -20° C. Doch zeigten 2 unter 40 Exemplaren noch schwache Bewegungen der Beine vor dem Absterben. P. schließt daraus, daß die Kälte sie noch nicht vollständig erreicht hatte. Wurden einzelne Tiere derselben Temperatur ausgesetzt, so starben sie stets ab. Auch Flußkrebse starben, nachdem sie bei $-11,5^{\circ}$ bis -14° durchgefroren waren (dabei ist stets zu berücksichtigen, daß die Temperatur im Innern nicht die gleiche ist). Dagegen behauptet Pictet, daß 3 Skolopender eine Abkühlung auf -40 bis -50° vertrugen, nach Einwirkung von -90° aber starben.

Den Schnecken wird ebenfalls eine große Widerstandsfähigkeit gegen Kälte zugeschrieben; nach Garnier (cf. Pouchet) sollen Limnaeen eine Kälte von -10° im Eis überstanden haben. Gaspard (cf. Pflüger¹²⁶) sah Schnecken nach dem Gefrieren bei -7° wieder aufleben. In Pouchets Versuchen starben alle Schnecken verschiedener Arten nach dem Gefrieren bei -14 bis 18° ; nur ein Tier blieb unter einer größeren Anzahl anderer am Leben, im Einzelversuche starben auch diese Tiere stets. In auffallendem Widerspruch hiermit steht die Angabe von Pictet, daß von drei Schnecken (Spezies?), die mehrere Tage auf -110 — -120° C abgekühlt waren, nur zwei starben, deren Deckel einige Sprünge hatte, während die dritte am Leben blieb(?).

Die große Widerstandsfähigkeit der wechselwarmen **Wirbeltiere** gegen starke Abkühlung, selbst gegen vollständiges Durchfrieren, ist schon seit langer Zeit behauptet, aber auch oft wieder bestritten worden. Selbstverständlich ist es eine sehr wichtige Frage, ob die lebenswichtigen Organe, das Herz, das Zentralnervensystem eines Wirbeltieres nach dem Gefrieren wieder ihre Funktionen ohne Störung aufnehmen können.

Die ältesten Erfrierungsversuche an Wirbeltieren, und zwar an Fischen (Karpfen) und einer Kröte, sowie an 2 Haselmäusen, hat J. Hunter¹⁸¹) im Jahre 1766 angestellt, in der Absicht, zu zeigen, daß die Tiere fähig sind, der äußeren Kälte zu widerstehen, indem sie selbst Wärme erzeugen. Die Fische wurden erst nach wiederholten Bemühungen zum Gefrieren gebracht, als sie aus dem Wasser herausgenommen und von Kältemischung umgeben waren. Nach dem allmählichen Auftauen waren sie tot. Eine Kröte blieb am Leben, obwohl das Eis sie vollständig umschloß (bei -9 — -12° C), der Gebrauch der Beine war aber gestört. Hunter sah das Gefrieren als Beweis dafür an, daß die Tiere abgestorben waren.

Viel zitiert werden die Angaben von John Franklin und seines Begleiters Dr. Richardson aus dem Jahre 1820 über das Wiederaufleben von Fischen, die bis zu 36 Stunden an der Luft festgefroren waren; es sollte dabei von Wichtigkeit sein, daß die Tiere schnell gefrieren; ähnliches wird von Fröschen und Kröten angegeben. Das Gleiche berichtet 1822 Verneur (S. Preyer¹⁸⁵), ferner Pallas. Duméril brachte Frösche, die bei einer Außentemperatur von -4 bis -12° gefroren waren, durch vorsichtiges Auftauen mit Wasser von 5° wieder zum Leben. Die Temperatur der Tiere betrug dabei aber nur $-0,9$ bis $-1,0^{\circ}$ C.

Auch nach Gaspard sollen sich Frösche (und Blutegel) nach dem Einfrieren bei -6° wieder beleben, aber nachher absterben, die Frösche mit Gangrän der Extremitäten.

Preyer konnte Wiederbelebung bei Fröschen nur erzielen, wenn die Temperatur der Tiere im Innern $-2,5^{\circ}$ C nicht erreicht hatte. Bei den Kontrolltieren fand sich die Perikardialflüssigkeit und das Blutplasma zu Eis gefroren.

Den nachdrücklichsten Widerspruch gegen die so oft wiederkehrende Behauptung, daß total gefrorene Tiere weiter leben können, erhob F. A. Pouchet¹⁸³) auf Grund einer großen Reihe von eigenen Versuchen, bei denen er sehr niedrige Kältegrade (meist -14 bis -18 bis -20° C) anwandte. Die Tiere wurden entweder in einem

engen Luftraum oder im Wasser der Einwirkung der Kältemischung ausgesetzt. Andere (auch Warmblüter, junge Katzen) wurden mit der hinteren Körperhälfte in der Kältemischung zum Gefrieren gebracht. Vor und nach dem Gefrieren wurden die Tiere eine Zeitlang bei einer Temperatur von 0° belassen. In keinem Fall lebten die Tiere wieder auf, wenn sie ganz durchgefroren gewesen waren. Pouchet erklärt die entgegenstehenden Angaben dadurch, daß auch bei sehr niedrigen Kältegraden (unter -10 bis -11°) ein totales Gefrieren der Tiere noch nicht einzutreten braucht, daß z. B. Fische (bei -2 bis -5° im Eis noch von einem kleinen Wasserraum umgeben bleiben können; sobald das Eis sie ganz dicht umschlossen hatte, starben sie sicher ab. Stichlinge, deren hintere Körperhälfte in Eis eingeschlossen gewesen war, während die andere Hälfte noch im Wasser blieb, blieben zwar am Leben, starben aber nach 4 Tagen, nachdem der erfrorene Körperteil gangränös geworden war. Auch die Frösche und andere Tiere, deren hintere Extremitäten mit dem Abdomen hart gefroren waren, blieben zwar nach dem Auftauen am Leben, sie starben aber bald. Er kommt zu dem Resultat, daß das Leben eines Organes, welches einmal total gefroren ist, vernichtet sei, um so mehr das eines ganzen Tieres. Horvath hat Pouchet gegenüber eingewendet, daß diese Schlüsse nur für die von ihm angewendeten sehr niedrigen Temperaturgrade gültig seien, daß aber ein Gefrieren bei geringerer Kälte ertragen werden könne. Immerhin muß zugestanden werden, daß die Versuche Pouchets durchaus zuverlässig und sehr verschieden variiert sind.

Horvath^{186, 211)} behauptet, daß ein Lebendbleiben der Frösche nach der Abkühlung unter -5° C nicht möglich sei, da ihre Muskeln bei dieser Temperatur absterben; übrigens gibt er selbst an, daß er einen Frosch im Sommer in einer Kältemischung von -9° in 10 Minuten zum Gefrieren gebracht habe, ein zweites Mal bei -12° , und daß das Tier dennoch am Leben geblieben sei. Bei -2 bis -4 , selbst bei -6 bis -9° während 15 Stunden blieben Frösche am Leben.

Besonders eingehende Untersuchungen über das Verhalten stark abgekühlter, gefrorener Tiere stellte Kochs¹⁸²⁾ an, der sich gegen die Angaben über das Wiederaufleben ziemlich ablehnend verhielt, aber doch zugeben mußte, daß Frösche, die zu einem „Eisklumpen“ erstarrt waren, am Leben bleiben können. Indes scheine es, daß die Bedingungen, unter denen dies möglich sei, nicht oft eintreten (1895).

Kochs konnte nachweisen, daß nicht die Abkühlung unter dem Gefrierpunkt an sich das Absterben herbeiführte, sondern die Eisbildung, denn es gelang ihm, Tiere (Blutegel) am Leben zu erhalten bei Abkühlung unter -4 , selbst -6° , wenn Eisbildung nicht eintrat. Er überzeugte sich auch, daß beim Durchfrieren der Gewebe zwischen den Eiskristallen kleine Lücken mit etwas zäher Flüssigkeit bleiben, was er darauf zurückführt, daß Eiweißlösungen schwerer gefrieren. Die Schädigung der Gewebelemente beruhe erstens darauf, daß beim Auskristallisieren des Eises die in der Lösung enthaltenen Salze in konzentrierter Form ausgeschieden werden, und daß die Gase ebenfalls beim Gefrieren austreten. Dazu kommt die mechanische Zerstörung durch die Kristallisation. Gegen Preyer wendet Kochs ein, daß bei den auf $-2,5^{\circ}$ abgekühlten Fröschen ein vollständiges Auskristallisieren noch nicht stattgefunden hatte. Kleine Fische waren gegen Gefrieren sehr empfindlich.

Dagegen hatten Coleman und M'Kendrick¹⁸⁴⁾ bereits früher behauptet, daß Frösche, die bei -20° bis -30° F (-29° C bis -34° C) während einer halben Stunde vollständig hart gefroren waren, nach langsamem Auftauen wieder lebendig wurden. Bei längerer Dauer der Kältewirkung blieben die Tiere tot, aber die Muskeln und Nerven waren noch elektrisch erregbar, die Reflexaktion war verschwunden. Nach 20 Minuten langer Einwirkung von -100° F. (-73° C) war nur noch schwache elektrische Erregbarkeit vorhanden.

Im Hinblick auf diese Angaben, die den bisherigen Erfahrungen widersprechen, sind die von Pictet erhaltenen Resultate nicht so überraschend, daß Fische (Rotfische, Schleien) vollständig gefrieren und wieder auftauen können, ohne zu sterben. Der Versuch müsse schonend gemacht werden. Bei langsamem Gefrieren bei -8 bis -15° , nachdem die Tiere vorher mehrere Tage in Wasser von 0° gewesen waren, konnte man die Fische mit dem Wasser zu einem Eisblock gefrieren lassen, beim Aufbrechen konnte man sie wie das umgebende Eis in kleinere Stücke zerbrechen; bei langsamem Auftauen sah man die Fische gesund im Wasser schwimmen. Bei Abkühlung unter -20° C gelang der Versuch nicht mehr.

Frösche vertrugen das Einfrieren bei -28°C , ohne zu sterben; erst bei -30 bis -35°C starb die Mehrzahl. Eine Schlange (Spezie?) überlebte eine Abkühlung auf -25° , starb nach mehrmaliger Abkühlung auf -35° .

Leider sind diese Versuche nur sehr kurz und fast ohne Einzelheiten mitgeteilt, so daß sie im Vergleich mit den oben angeführten noch kein endgültiges Urteil zulassen.

W. Müller-Erbach¹⁸⁷⁾ ließ Frösche nach völligem Einfrieren im Eise bei -6 bis $-7,8^{\circ}\text{C}$ 5 Stunden lang im Freien; nach dem Auftauen im Zimmer wurde der Frosch allmählich weicher, fing aber erst nach $1\frac{1}{2}$ Stunden zu atmen an und blieb danach mehrere Wochen am Leben. Grüne Frösche blieben 10–14 Stunden im Eise bei -8 bis -9°C und erwachten unter gleicher Behandlung.

Ein grüner Frosch, den wir selbst im Wasser in einer Kältemischung von -9 bis -10° langsam festfrieren ließen, wobei die Temperatur des Eises nicht unter -5° sank, war nach dem Auftauen tot; die Extremitäten wurden nach dem Auftauen sehr bald starr, ebenso war auch das Herz starr. Frösche, deren beide Hinterextremitäten in einer Kältemischung von -8 bis -12° festgefroren waren, starben am nächsten Tage, ebenso auch ein Frosch, dessen Kopf bis zu den Schultern in der Kältemischung festgefroren war.

Bemerkenswert ist die auch von andern Beobachtern bei dem Gefrieren erwähnte opak-weiße Farbe der Linse, die nach dem Auftauen wieder verschwindet (Pouchet). S. auch Heß^{187a)}.

b) Verhalten **tierischer und pflanzlicher Zellen und Gewebe** beim Gefrieren. Molisch¹⁸⁸⁾ hat mit Hilfe eines besonderen Gefriermikroskopes die feineren Veränderungen einzelliger Tiere (Amöben) und von Pflanzen beim Gefrieren untersucht und gefunden, daß das Protoplasma sich dabei ähnlich verhält, wie kolloidale Körper (Stärkekleister, Gelatine), indem es sich in ein Netzwerk umwandelt, dessen Maschenräume mit dem auskristallisierten Eis gefüllt sind. Ein ähnliches Maschenwerk bildet das Protoplasma einer gefrorenen Amöbe. Ferner ist von großer Wichtigkeit, daß mikroskopisch kleine Zellen durch ihre Kleinheit vor dem Gefrieren des Inhaltes geschützt bleiben; so trat bei Abkühlung von *Phycomyces*sporangien bei -10 bis -11°C (an der Luft) kein Gefrieren ein. Hefezellen gefroren auch im Eis bei -9 bis -10°C nicht und starben auch bei -15° nicht ab (nach Schumacher selbst bei 113 nicht), wie denn auch in engen Kapillaren Eisbildung nicht eintritt. Aus demselben Grunde könne in vielen pflanzlichen (und tierischen?) Geweben eine Überkühlung (Unterkühlung) auf -10 bis -11° eintreten, ohne daß Eisbildung erfolgt. Auch Molisch kommt zu dem Ergebnis, „daß nicht die niedere Temperatur an sich, sondern die Eisbildung den Tod der Zelle bedingt“ (l. c. S. 68). Abgesehen von der mechanischen Schädigung durch die Eisbildung, kommt hauptsächlich die plötzliche Wasserentziehung in Betracht, die von solchen Elementen, die auch völliges Austrocknen aushalten, gut vertragen wird (Bakteriensporen). Das Wasser scheidet sich an der Oberfläche der Zellhäute aus und bildet Eis, während dies im Innern nicht der Fall ist.

Damit hängt auch die wichtige Frage zusammen, ob der Tod durch das Gefrieren oder vielmehr, wie es oft angenommen wurde, erst durch das Auftauen erfolgt. Nach Molisch hat das langsamere oder schnellere Auftauen keinen Einfluß.

Bachmetjew¹⁸⁹⁾ hat eine große Anzahl sehr interessanter Versuche über das Gefrieren von Insekten (besonders Käfern und Schmetterlingen) angestellt, meist mit thermoelektrischen Messungen. Es war schon Réaumur bekannt, daß manche Puppen bei -7 bis -8°R in der Erde nicht sterben, andere an der Luft nicht bei -16°R .

B. fand, daß bei vielen Insekten trotz starker Abkühlung ein Gefrieren der Säfte nicht eintritt. Bei einem gewissen nicht immer gleichen Minimum steigt die Temperatur plötzlich an, wobei die Erstarrung der Säfte stattfindet: die Abkühlung kann dann fortgesetzt werden, ohne den Tod zur Folge zu haben, solange die Temperatur nicht unter denjenigen Punkt sinkt, bei welchem der plötzliche Anstieg eintrat. Diesen Punkt nennt B. daher den „kritischen Punkt“. Eine *Saturnia pyri* konnte auf $-9,4^{\circ}\text{C}$ abgekühlt werden; dann plötzliche Steigerung auf $-1,4^{\circ}\text{C}$; nach weiterer Abkühlung auf -3° und Wiedererwärmung lebte der Schmetterling wieder auf, nach Abkühlung auf -15° nicht mehr. Die Art des Auftauens hatte auf das Wiederaufleben keinen Einfluß. B. nimmt an, daß die Körpersäfte nicht gleichzeitig starr werden;

bei dem Ansteigen auf den Gefrierpunkt gefriert ein Teil der Säfte, während ein gewisser Teil erst nach weiterer Abkühlung starr wird. Jedenfalls ist die „Unterkühlung“ ein sehr wichtiger Faktor, der viele widersprechende Erscheinungen aufklärt. So erklärt sich wahrscheinlich auch die schon Spallanzani bekannte Tatsache, daß Eier von *Bombyx rubi* bei Einwirkung von -50° während 3 Stunden keinen Schaden erleiden, durch Unterkühlung des in einer allseitig geschlossenen Schale befindlichen Inhaltes (B., S. 564). Dasselbe gilt wahrscheinlich auch von den Bakteriensporen (s. oben); vgl. auch Höber¹⁹⁰), S. 47. Samenkörner höherer Pflanzen sollen sogar ohne Schaden bis auf -250° abgekühlt werden können.

Daß auch die Gewebe der höheren Tiere einer erheblichen Unterkühlung fähig sind, ohne daß dabei ein Absterben eintritt, geht aus Versuchen von Kodis¹⁹¹) hervor, der Fröschemuskeln bis auf -18° C unterkühlen konnte, ganze Frösche wie auch Schlangen, Wasserkäfer, Krebse, konnte K. bis auf -10° C unterkühlen, indem er sie, in Watte gehüllt, in den Gefrierapparat brachte. Danach konnten sie wieder erwärmt werden, ohne zu sterben. — Dasselbe gilt auch von den Geweben der Warmblüter. Die Abkühlung muß langsam vor sich gehen; bei Berührung der Oberfläche des unterkühlten Teiles mit dem umgebenden Eis tritt sofort Erstarrung ein, wobei die Temperatur zum Gefrierpunkt ansteigt.

Jedenfalls geht aus diesen Versuchen hervor, daß es sehr schwierig ist, bei ganzen Organen und (besonders größeren) Tieren genau die Temperatur zu bestimmen, bei der die Erstarrung und der Tod eintritt.

Sabbatani¹⁹²) bestimmte den Gefrierpunkt verschiedener tierischer Gewebe, wobei sich Verschiedenheiten je nach den Organen und nach der seit dem Tode verstrichenen Zeit ergaben. Die Durchschnittswerte für die normalen Organe des Hundes waren:

Für d. Blut:	0,57 ⁰
„ „ Gehirn:	0,65 ⁰
„ „ Muskel:	0,68 ⁰
„ „ Leber:	0,97 ⁰
„ „ Niere:	0,94 ⁰
„ „ Lungen:	0,65 ⁰ (?)
„ „ Milz:	0,70 ⁰ (?)

Nach Hamburger¹⁹³) ist der Gefrierpunkt des Blutes (= Serum) der Säugetiere ungefähr konstant 0,526⁰ (Mensch) bis 0,638⁰ (Katze), was einem osmotischen Druck von ca. 8 Atmosphären entsprechen würde.

II. Lokale Einwirkung der Kälte auf lebende Gewebe.

Rote Blutkörperchen. Die Entdeckung, daß die roten Blutkörperchen durch Gefrieren gelöst werden, so daß das Blut lackfarbig wird, ist zuerst von Brücke gemacht worden. Rollett¹⁹⁴) gab an, daß Blut vom Kaninchen, Schwein, Meerschwein schon durch einmaliges schnelles Gefrieren und Wiederauftauen vollständig gelöst werde, so daß keine Spur der roten Körperchen mehr sichtbar sei, während beim Blute des Hundes und des Menschen einmaliges Gefrieren hierzu gewöhnlich nicht genüge; die größte Menge der roten Körperchen werde schon nach einmaligem Gefrieren gelöst, die meisten der noch erhaltenen Körperchen seien kugelig und verkleinert; nach mehrmaligem Auftauen bleiben nur noch wenige, kaum sichtbare Scheibchen übrig, die dann verschwinden.

Froschblut verhält sich ähnlich, wird aber nie so hell wie Säugetierblut, da die Kerne erhalten bleiben und die Blutkörperchen selbst widerstandsfähiger sind; auch hier wird die vollständige Lösung durch wiederholtes Gefrieren und Wiederauftauen herbeigeführt; ähnlich beim Blut des Hechtes. Die Kerne enthielten nach dem Auftauen helle Vakuolen.

Pouchet¹⁹⁵) der das Austreten der Kerne aus den Blutkörperchen ebenfalls konstatierte, fand die Reste der zerstörten Körperchen im zirkulierenden

Blute auch bei der partiellen Erfrierung nach dem Auftauen; er betrachtete die Zerstörung der roten Blutkörperchen als die Ursache des Todes; bei Säugtieren hielt P. die zackenförmigen Körperchen für die Folge der partiellen Erfrierung.

Crecchio¹⁹⁵⁾ stellte direkte Beobachtungen über die Veränderungen des Froschblutes beim Gefrieren mit Hilfe einer mit dem Mikroskop verbundenen Gefriervorrichtung an; als erste Veränderung beschreibt er eine Trübung der gefärbten Substanz, weiter sah er die Blutkörperchen miteinander verschmelzen, nachdem sie Faltungen und buchtige Konturen bekommen hatten, endlich bildeten sich durch den Druck der entstehenden Eiskristalle aus der verschmolzenen Blutkörperchensubstanz eigentümliche Netze und Streifen, die bei fortschreitender Abkühlung auf ganz schmale verzweigte Linien von sehr dunkler Farbe reduziert wurden.

Läßt man menschliches Blut in dünner Schicht (z. B. unter dem Deckglas auf dem Objektträger) durch Kältemischung gefrieren, so tritt beim Auftauen sofort vollständige Lösung ein. Die Leukocyten sind in der Flüssigkeit erhalten, aber abgestorben, das Protoplasma durchsichtig, die Kerne deutlich.

Froschblut scheint etwas widerstandsfähiger zu sein, doch verblassen und quellen die Blutkörperchen nach dem Auftauen ebenfalls, während die Kerne stärker granuliert werden, deutlicher hervortreten und zum großen Teil frei werden. Die von Rollett erwähnten Vakuolen bilden sich dabei oft.

2. Wirkung auf die **äußeren Weichteile.** a) Wirkung auf die Gefäße; **Ischämie.** Ebenso wie bei der Verbrennung hat man auch bei der Erfrierung verschiedene (bis fünf) Grade unterschieden, deren Abgrenzung nach den Folgezuständen jedoch ziemlich willkürlich ist. Die verschiedene Art der Kältewirkung hängt selbstverständlich ab von dem Grad der Temperaturherabsetzung, ferner von der Dauer der Einwirkung und von der Beschaffenheit des abgekühlten Mediums, welches die Teile umgibt. Kalte trockne Luft wirkt anders als feuchte Luft oder als kaltes Wasser oder Schnee oder Eis von derselben Temperatur, ruhende Luft anders als bewegte. Die Herabsetzung der Temperatur eines lebenden Teils durch kalte Luft erfolgt hauptsächlich durch Strahlung, die Abkühlung durch kalte feuchte Bekleidung oder durch Schnee durch direkte Mitteilung (Leitung). Die Verdunstungskälte von Äther oder von flüssiger Kohlensäure, flüssiger Luft hat eine so intensive Wärmeentziehung zur Folge, daß in kürzester Zeit eine ebenso schwere oder noch schwerere Erfrierung herbeigeführt wird, wie durch direkte Applikation einer Kältemischung.

Geringere Kältegrade wirken in erster Linie verengend auf die Gefäße der äußeren Teile; an die Kontraktion der kleineren und kleinsten Arterien schließt sich die der größeren an; die Folge ist zunächst Blässe der Haut, die sich bei anämischen (chlorotischen) Individuen schon bei geringer Abkühlung (Waschen in kaltem Wasser) bis zur vollständigen Blutleere der Finger und Zehen steigern kann (sog. *doigt mort*). Mit der stärker und länger dauernden Abkühlung ist der oft sehr intensive Kälteschmerz durch Wirkung auf die temperaturempfindenden Nervenendigungen (Endkolben) verbunden, während die Bewegung mehr oder weniger behindert ist (das sog. „Klammwerden der Hände“).

An die Verengung der Gefäße schließt sich früher oder später eine mehr oder weniger starke Erweiterung an, so daß besonders die hervorragenden

Körperteile, Nase, Ohren sich intensiv röten oder selbst bläulichrot, cyanotisch werden. Pictet berichtet über die Wirkung der auf 105°C abgekühlten Luft auf seinen eigenen entblößten Arm; er hatte in der Haut und der ganzen Dicke der Muskeln eine charakteristische, schwer zu beschreibende Empfindung, die allmählich sehr unangenehm wurde; nach 3—4 Minuten wurde die Haut etwas violett; der Schmerz wurde sehr heftig und ging mehr in die Tiefe, scheinbar in die Knochen. Nach 10 Minuten empfand er eine starke Reaktion, oberflächliche Hitze der Haut, wie nach längerer Berührung mit Schnee, nur stärker. Immerhin ist es auffällig, daß die Erscheinungen bei der enormen Kälte nicht noch heftiger waren, und daß nicht in kurzer Zeit Gefrieren der Haut eintrat.

Aus den Berichten der Nordpolfahrer und anderer Reisender in kalten Regionen ist bekannt, daß eine allmähliche Gewöhnung an sehr niedrige Temperaturen (-40 bis -45°C) eintritt, so daß diese, solange die Luft ruhig ist, auf der Haut nicht einmal als besonders unangenehm empfunden werden (Nansen²⁴⁷).

Bei längerer und besonders bei öfter wiederholter Einwirkung feuchter Kälte (wenn auch noch keineswegs unter dem Gefrierpunkt) tritt nicht selten, besonders bei anämischen Individuen, bei Kindern, stärkere Rötung und Schwellung mit juckender Empfindung an den Zehen, Fingern oder anderen Teilen ein — Erythem mit leichten Entzündungserscheinungen (Frostbeulen, Perniones). Bekannt ist ferner die Rauigkeit und Sprödigkeit der Epidermis (das sog. „Aufspringen“ der Hände) und die Bildung von tiefen Rhagaden an den Fingerspitzen bei Individuen mit empfindlicher Haut.

Offenbar spielt bei diesen leichteren Graden der Kältewirkung die Zirkulationsstörung (Kontraktion mit nachfolgender Erweiterung) die Hauptrolle.

Die Störung der arteriellen Zirkulation, die sich durch anhaltende Einwirkung mäßiger, den Gefrierpunkt noch nicht erreichender Kältegrade bis zur vollständigen Absperrung des arteriellen Blutes (Ischämie) steigern kann, hat endlich nicht selten das Absterben der peripherischen Teile (Zehen, Füße, Finger) zur Folge, welches gewöhnlich, und mit Recht, als **Frostgangrän** bezeichnet wird.

Diese Form des Kältebrandes muß aber von dem Absterben infolge des Gefrierens unterschieden werden, denn es handelt sich um eine Form der ischämischen Gangrän. Es ist diejenige, die in unseren Klimaten zweifellos am häufigsten vorkommt, besonders bei Individuen, die (z. B. in Trunkenheit) im Freien genächtigt, oder deren Füße längere Zeit in kaltem Wasser oder im Schnee gesteckt hatten. Da diese Erfrierungen schon bei wenigen Graden unter oder sogar über dem Gefrierpunkt vorkommen, so ist ein vollständiges Gefrorensein der Teile, besonders in der Tiefe, ganz ausgeschlossen und dennoch kann der Fuß in seiner ganzen Dicke mit Weichteilen und Knochen abgestorben sein.

Merkwürdigerweise sind diese beiden Formen der Frostgangrän in den älteren Darstellungen (Billroth⁷⁹, Sonnenburg⁶⁷) so gut wie gar nicht getrennt und doch liegt es auf der Hand, daß in vielen, ja vielleicht den meisten der angeführten Fälle von Kältebrand die ischämische Form vorlag. Auch in der umfangreichen Zusammenstellung der Petersburger Fälle von Fremmert¹⁹⁹), die Sonnenburg verwertete, betraf die große Mehrzahl Leute, die nur verhältnismäßig kurze Zeit ($\frac{1}{2}$ bis mehrere Stunden) in der Kälte, noch dazu in Bewegung zubrachten; es ist physikalisch unmöglich, daß unter solchen Verhältnissen ein wirkliches Durchfrieren der Teile eintritt.

v. Recklinghausen¹³¹⁾ (S. 340) hebt mit Recht hervor, daß die Kälte schon in einer ungewöhnlichen Stärke einwirken müsse, um „momentan“ die Gewebelemente abzutöten; für gewöhnlich bestehe ihre nekrotisierende Wirkung in der Sistierung der Blutbewegung durch Krampf der Gefäßmuskulatur. Es zeigt sich, daß diese Form der Erfrierung weit sicherer das Gewebe tötet als das Gefrieren selbst.

b) **Gefrieren der äußeren Weichteile.** Bei der Beurteilung der Folgezustände der örtlichen Erfrierung besonders der am häufigsten betroffenen äußeren Teile, stehen sich ähnlich wie bei der Verbrennung zwei Ansichten gegenüber; nach der einen sind die Folgen wesentlich indirekt und auf die Störung der Zirkulation zurückzuführen, nach der andern sind sie — wenigstens hauptsächlich — durch die Einwirkung der Kälte auf die Gewebe bedingt.

Samuel^{20, 21)}, der zum Gefrieren der Kaninchenohren den Ätherspray verwendete, sah an die der anfänglichen Arterienverengung folgenden Erweiterung der Gefäße sehr bald alle Zeichen der akuten Endzündung sich anschließen; nach längerer Dauer der Kältewirkung kam es zur Stase und Gerinnung in den Gefäßen und zur Gangrän.

Cohnheim²²⁾ fand (bei Anwendung von Kältemischungen) beträchtliche Unterschiede je nach den Temperaturen. Die nach dem Auftauen stets sich einstellende Rötung ging bald ohne weitere Folgen vorüber, solange die Temperatur (selbst bei längerer Einwirkung) nicht unter -6° gesunken war; nach einer Kältewirkung von -7 bis -8° trat Rötung und teigige Schwellung ein, die nach 1–2 Tagen zurückging, nach Temperaturen von -10 bis -14° stärkere Schwellung, langsamere Rückbildung, oft mit Epidermisabschuppung; auf Temperaturen von -15° bis -18 und 20° folgte regelmäßig stärkere Schwellung, Eiterung, Abstoßung der Epidermis und Mumifikation.

Dementsprechend waren auch die mikroskopisch nachweisbaren Entzündungserscheinungen, die Auswanderung der farblosen Zellen sehr verschieden ausgebildet. Cohnheim führte alle diese Veränderungen, das Ödem und die Entzündung auf die Veränderung der Gefäße, die Nekrose auf ihre Unwegsamkeit durch Stase zurück.

Kriege¹⁹⁸⁾ fand bei der Anwendung des Ätherspray beträchtliche Unterschiede, je nachdem nur eine einmalige kurz dauernde Erfrierung oder eine solche von $\frac{1}{2}$ bis 1stündiger Dauer stattgehabt hatte. Im ersteren Falle kam es zur Wiederherstellung nach 4–6 Tagen, ohne Nekrose, im letzteren Falle waren die Entzündungserscheinungen sehr viel stärker; Teile der Ohren wurden mumifiziert. Kriege betrachtete als erste pathologische Erscheinung nach der Erfrierung das Auftreten feinkörniger Blutplättchenthromben in den Gefäßen infolge einer Alteration der Gefäßwand; aus den Blutplättchenthromben gingen unter Beteiligung der Leukocyten hyaline Thromben hervor. Außerdem kommt es zu einer hyalinen Degeneration der Bindegewebsbündel und der Gefäßwände, besonders der Media der Arterien, die er mit v. Recklinghausen von einer Koagulationsnekrose im Sinne von Cohnheim-Weigert unterscheidet. Die Nekrose nach dem Gefrieren ist als Folge des thrombotischen Verschlusses der zuführenden Arterien zu betrachten, die bei geringeren Graden der Erfrierung nicht so ausgedehnt ist. Ein Absterben der Zellen unter der direkten Einwirkung der Kälte sei nicht anzunehmen, wenn auch eine gewisse Schädigung der Zellen wie auch der Gefäßwand durch die Kältewirkung nicht zu bestreiten sei.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Hodara¹⁹⁹⁾ auf Grund der Untersuchung von nekrotischen Hautstücken bei Frostgangrän, sowie am Kaninchenohr; die Thromben sollen die Hauptschuld an der Mortifikation haben.

Eine wesentlich abweichende Auffassung vertritt Uschinsky²⁰⁰⁾, der schon nach kurz dauernder Einwirkung des Ätherspray (4–5 Minuten) Vakuolen in den Epidermiszellen auftreten und ganze Gruppen von Zellen zugrunde gehen sah, nach-

dem Erweiterung der Gefäße und Austritt von Leukocyten vorausgegangen war. Uschinsky ist der Meinung, daß die niederen Temperaturen die Gewebe, besonders die Zellkerne weniger schädigen als die hohen Temperaturen. Thromben treten erst bei intensiverer Kältewirkung auf.

Fuerst²⁰¹⁾ untersuchte hauptsächlich die Folgezustände mehrfach in kurzen Abständen wiederholter leichter Erfrierungen des Meerschweinchenohres. Auf leichte Degenerationserscheinungen, Vakuolenbildung in den Zellen und Auftreten hyaliner Körperchen zwischen ihnen folgten besonders auffällige Wucherungserscheinungen der Epidermis, die sich unter dem Auftreten von vielkernigen Riesenzellen bis zum achtfachen Durchmesser verdickte. An die durch die Kälte bedingte Degeneration schließt sich also eine sehr beschleunigte unregelmäßige Regeneration.

Besonders eingehende Untersuchungen über die Folgen der Erfrierung stellte Rischpler²⁰²⁾ in meinem Institut in Marburg an, der den Ätherspray (ca. -16° C.) 3 Minuten lang auf das Kaninchenohr einwirken ließ. Die histologischen Untersuchungen wurden nach verschiedenen Zeiträumen (20 Minuten bis 24 Stunden, nach 2—8 Tagen) vorgenommen. Zur Ergänzung wurden Erfrierungen der Schenkelhaut von Kaninchen und von Mäuseschwänzen vorgenommen. Ohne auf Einzelheiten einzugehen, können wir hier nur die wichtigsten Resultate hervorheben: Alle Gewebe, Epidermis, Cutis, Knorpel, Nerven und Gefäße leiden unter dem Einfluß niederer Temperaturen und zwar nimmt die Schädigung mit dem Grade der Abkühlung zu. An das Auftreten von Vakuolen im Protoplasma schließt sich Schrumpfung der Kerne, schließlich Nekrose und Zerfall des Kernes und der Zelle. Die Gefäßwände werden geschädigt, ihre Endothelzellen abgelöst, Thromben sind nur vereinzelt vorhanden. Während die weniger stark geschädigten Elemente sich wieder erholen können, gehen die übrigen zugrunde, so bleiben z. B. mitten in dem nekrotisierten Ohrknorpel einzelne Knorpelzellen erhalten, die dann Wucherungserscheinungen zeigen.

Von den entzündlichen Erscheinungen trat Ödem schon nach 20 Minuten, Randstellung der Leukocyten nach 3 Stunden auf; Regeneration begann am frühesten in der Epidermis (schon nach 6 Stunden). Analog sind die Veränderungen der Schenkelhaut; die tief greifenden Nekrosen der Cutis entstehen unabhängig von Thromben in den Gefäßen. Auch die Muskeln reagierten auf das Gefrieren (s. unten).

Die Untersuchungen an Mäuseschwänzen ergaben analoge Veränderungen in allen Geweben, Sehnen, Knochen, Knorpel, Zwischenscheiben, Gallertkern, Knochenmark; Regenerationserscheinungen kommen in allen Geweben mit Ausnahme von Knochen und Knorpel zur Beobachtung, am frühesten in der Epidermis.

Das wichtigste Ergebnis der Untersuchungen Rischplers ist somit, daß die Schädigung der Gewebe durch das Gefrieren eine direkte Folge der niederen Temperatur (d. h. des Gefrierens) ist. Als das Wesen dieser Schädigung betrachtet R. mit Molisch die Wasserentziehung und die Eisbildung. Da bei nicht sehr starker und anhaltender Erfrierung nicht alle Elemente eines Teils gleichmäßig geschädigt werden, so erklärt sich, daß die Wiederherstellung des Gewebes von diesen besser erhaltenen Teilen aus fast unmerklich vor sich gehen kann, so daß nach dem vollständigen Hartfrieren des Ohres ohne äußere Substanzverluste (abgesehen von Abstoßung der Epidermis) eine Schrumpfung mit Erhaltung der wesentlichen Teile stattfinden kann. Die akuten Entzündungserscheinungen, die schon nach sehr kurzer Zeit infolge der Schädigung der Gefäßwand einsetzen, sind also nicht Ursache der Gewebsschädigung und der Nekrose, sondern, beide Prozesse verlaufen nebeneinander; die ersteren führen die Beseitigung der Zerfallsprodukte, die Demarkation der abgestorbenen Teile herbei. Daß die Ausdehnung der Nekrose durch Stase und Thrombose in den Gefäßen begünstigt wird, ist wohl selbstverständlich.

Aus den vorstehenden Angaben ist es auch erklärlich, daß oft wiederholte Erfrierungen allmählich zu starken Gewebswucherungen und Ver-

dickungen führen können, wobei die Widerstandsfähigkeit gegen die Kälte-wirkung zunimmt.

Werner²⁰³⁾ und nach ihm Stiasny²⁰⁴⁾ benutzten diese Eigenschaft der Kälte, um die Überhäutung granulierender Flächen zu beschleunigen; nach Stiasny werden die Zellen zwar geschädigt und verhindert, sich mitotisch zu teilen, doch soll rascheres Wachstum durch die amitotische Teilung der geschädigten Epidermiszellen zustande kommen. Dabei ist aber zu beachten, daß die amitotische Teilung im Narbenrande schon normaler-weise überwiegt (Marchand²⁰⁵⁾).

Daß die **menschliche Haut** das vorübergehende Hartfrieren durch Ätherspray ohne Nachteil ertragen kann, lehrt die tägliche Erfahrung. Ebenso können auch hartgefrorene Ohren und andere Teile nach dem Auftauen lebend bleiben. Gewöhnlich schließt sich allerdings starke Schwellung und Rötung mit Blasenbildung an und ein Teil des Organs kann zugrunde gehen. Ebenso kann man sich leicht überzeugen, daß die Kaninchenhaut oder das Ohr nach dem Gefrorensein abgesehen von leichter oder stärkerer Rötung vollständig erhalten bleibt. Das Absterben hängt wesentlich von der Dauer der Einwirkung der Kälte und von dem Grade der Abkühlung ab. Um tiefere Teile zum Gefrieren zu bringen, bedarf es erheblich längerer Zeit und intensiverer Kälte als zum Gefrieren der Oberfläche. Die Angabe Richardsons, daß die Gewebe erst bei -9°C . (16°F .) gefrieren, oder daß, wenn das Gefrieren erst bei -12 bis 13°C . eintritt, die Temperatur dann auf -9° zurückgeht, kann ich nicht bestätigen. Brachte ich ein Thermometer unter die Haut eines Kaninchens, so konnte ich mit dem Ätherspray die Haut leicht zum Gefrieren bringen; es dauerte aber mehrere Minuten, bis das Thermometer bis auf -7°C . sank, wobei es in der Hauttasche festgefroren war; bei dieser Temperatur war auch die angrenzende Muskulatur hartgefroren; die Haut blieb hart, bis das Thermometer 0° zeigte. Es blieben nachher weder an der Haut — abgesehen von einem oberflächlichen Schorf in der Umgebung der Wunde — noch an den Muskeln sichtbare Veränderungen. (Siehe auch die Angaben von Cohnheim). Es gelingt aber regelmäßig (wovon ich mich durch oft wiederholte Vorlesungsversuche überzeugt habe), Kaninchenohren und Meerschweinchenfüße durch Kältemischung von $16-20^{\circ}$ und etwa 5–10 Minuten Dauer zum Absterben zu bringen, so daß nach der vorübergehenden starken Schwellung, Rötung und Ablösung der Epidermis (Blasenbildung) totale Mumifikation eintritt. Gewöhnlich macht man die Beobachtung, daß der proximale Teil des gefrorenen Gliedes in einer gewissen Ausdehnung erhalten bleibt.

Auch an der menschlichen Haut beobachtet man nach der Erfrierung nicht selten große helle Blasen, vollständig den Verbrennungsblasen gleichend; sie können hier von einer oberflächlichen Kälte-wirkung herrühren, so an den Händen, selbst an der Glans penis (Fremmert), und sind von den Brandblasen bei ausgebildeter Gangrän zu unterscheiden (Dermatitis bullosa ex frigore).

Pictet¹⁷⁹⁾ schildert die Folgen einer kurz dauernden Berührung der unter -80°C . abgekühlten Metallwand seines Apparats mit der Hand als lebhaften Schmerz wie einen Wespenstich; diese „Kälteverbrennung“ soll ein ganz anderes Verhalten zeigen als die Verbrennung durch Hitze. Der Fleck rötet sich stark, wird am folgenden Tage violett, veranlaßt ein lästiges Jucken und verschwindet erst nach 5–6 Wochen. Bei längerer Berührung (oder direkter Einwirkung von flüssiger Luft usw.) löst sich die Oberhaut sehr schnell; das abgekühlte Gewebe löst sich unter langwieriger Eiterung ab. Pictet schreibt diesen Verletzungen besondere Malignität und sehr lange Heilungsdauer zu, was wohl nur auf Nebenumständen beruht.

Innere Organe. Hochhaus²⁰⁶⁾ hat durch ein besonderes Verfahren — direkte Applikation fester Kohlensäure mit Äther in kleinen Metallbehältern — die Wirkung sehr intensiver Kälte (ca. -100°C .) auf die inneren Organe, Leber und Niere untersucht und dabei sofortige, aber nicht tiefgreifende Nekrose erhalten. Die Stelle wird weiß und hart, nach einigen Minuten zuerst an der Peripherie, dann auch im Zentrum dunkelblau und geschwollen. An die Nekrose des Gewebes schließt sich sehr bald entzündliche Infiltration

an; in den Nieren tritt Verkalkung der nekrotischen Kanälchen ein, in der Leber ist reaktive Bindegewebswucherung in der Umgebung stärker und führt früher zur Resorption und Vernarbung (die von H. angewandte Bezeichnung „Kälteätzung“ widerspricht dem Sprachgebrauch; eine Ätzung kommt nur durch chemische Wirkung zustande).

Untersuchungen über die histologischen Veränderungen der **Skelettmuskeln** durch Erfrierung sind mehrfach gemacht worden, doch ist gerade hier die Unterscheidung von Wichtigkeit, ob es sich um die direkten Folgen der Kältewirkung oder um die der Ischämie handelt.

Benndorf²⁰⁷⁾ fand (1865) bei einem Mädchen, das sich um Mitte November mehrere Tage und Nächte im Freien aufgehalten und infolgedessen eine Erfrierung (Frostgangrän) beider Füße bis zu den Malleolen davongetragen hatte, nach einer Woche die untere Hälfte der Unterschenkelmuskeln blaß, leicht zerreiblich und weich, die Muskelfasern im Zustande der wachartigen Degeneration und des körnigen Zerfalles mit gleichzeitiger regenerativer Zellneubildung. Hier ist mit Sicherheit anzunehmen, daß von einem Gefrieren der Muskeln nicht die Rede gewesen sein kann; der Befund entspricht ganz dem bei ischämischer Muskelnekrose. Übrigens ist auch angegeben, daß sämtliche Arterien, mit Ausnahme der linken A. tibialis postica pulslos waren.

Das gleiche Bedenken muß auch gegenüber dem von Kraske beschriebenen Falle geltend gemacht werden, in dem sich ebenfalls 4 Wochen nach der Erfrierung beider Füße bis oberhalb der Malleolen ganz ähnliche Veränderungen der Unterschenkelmuskeln fanden. Sowohl die entzündliche Infiltration als besonders die Neubildung junger Muskelelemente war hier stark entwickelt. Kraske²⁰⁸⁾ weist selbst auf die Übereinstimmung mit den Veränderungen bei der Ischämie hin, die hier durch niedrige Temperatur hervorgerufen sei. Auch die von Rudolf Volkmann²⁰⁹⁾ zu seinen sorgfältigen Untersuchungen über die Muskelregeneration benutzten Fälle von Menschen gehören zum Teil in das Gebiet der ischämischen Nekrose. Volkmann unterscheidet selbst zwei Arten der Schädigung durch Frost, bei der einen tritt scholliger Zerfall der kontraktile Substanz ohne totalen Verlust der Kerne, wie beim Typhusmuskel, bei der anderen mehr die der Ischämie entsprechende Erstarrung mit Zerfall in Discs und Schwund der Kerne in den Vordergrund. Die Vermutung, daß die beiden Formen verschiedenen Graden der Kältewirkung entsprechen dürften, hält Volkmann selbst nicht für begründet, da sie bei total gefrorenen Meerschweinchenmuskeln nebeneinander vorkommen.

Die experimentellen Muskelerfrierungen beim Meerschweinchen ergaben ganz übereinstimmende Veränderungen, aber neben total gangränösen Muskeln ließen andere gar keine Schädigung erkennen.

Rischpler²⁰²⁾ fand bei tiefer greifender Erfrierung der Oberschenkel durch Ätherspray, daß die Muskulatur auf das Gefrieren mit Änderung oder Verlust der Querstreifung, Zerklüftung und Zerfall der Fasern in unregelmäßige homogene oder körnige Fragmente reagierte. Auch hier traten Regenerationserscheinungen in Form von Kernanhäufung auf.

Eigene Versuche an Fröschen, über die an anderer Stelle berichtet werden wird, ergaben, daß die Skelettmuskeln nach dem Gefrieren bei Temperaturen von ca. -8°C in der Kältemischung ihre Bewegungsfähigkeit mehr oder weniger vollständig einbüßten und eine deutliche Schwellung und Starrheit bei diffus rötlicher Färbung zeigten; die Muskelfasern ließen starke Zerklüftung in gröbere glänzende Bruchstücke, viele vollständig kleinbröckeligen Zerfall der kontraktile Substanz erkennen. Ganz ähnliche Veränderungen zeigten auch die Kaninchenmuskeln nach dem Hartfrieren durch Ätherspray, bei starker Herabsetzung der Temperatur und längerer Dauer.

Jedenfalls ergibt sich aus diesen Versuchen, daß das Gewebe der quergestreiften Muskeln gegenüber der direkten Einwirkung der Kälte sehr em-

pfänglich ist, denn bei den kurz dauernden Erfrierungen im Tierversuch kann von einer ischämischen Schädigung nicht die Rede sein. Daß auch die glatte Muskulatur, z. B. der Media der Arterien unter dem Einfluß der Kälte direkt geschädigt wird, ergibt sich aus den Versuchen von Rischpler, Zoega von Manteuffel²¹⁰⁾.

So unwahrscheinlich es von vornherein ist, scheint es doch, daß der Herzmuskel gegenüber der Kälte widerstandsfähiger ist, als die Skelettmuskeln. Horvath²¹¹⁾, nach dessen Untersuchungen der Froschmuskel schon bei einer Kälte von -5° absterben soll (während A. von Humboldt²¹²⁾ angegeben hatte, daß er noch nach Abkühlung auf -15° C und Wiedererwärmung auf 31° C wieder erregbar wurde), sah das hartgefrorene Froschherz nach dem Auftauen wieder regelmäßig pulsieren. Noch überraschender ist, daß Waller²¹³⁾ isolierte Säugetierherzen zum Gefrieren und durch Erwärmung wieder zum Leben brachte. H. E. Hering²¹⁴⁾ konnte sogar das Affenherz durch Acceleransreizung noch zur Kontraktion bringen, als es — fast 54 Stunden nach dem Tode — durch Durchströmung mit Ringerscher Lösung wieder belebt worden war, nachdem das ganze Tier zweimal während der Nachtzeit sich in steinhart gefrorenem Zustand befunden hatte.

B. W. Richardson²¹⁵⁾, der Begründer der Anästhesierung durch Äther, und unabhängig von ihm Weir-Mitchell²¹⁶⁾ — machten 1872 die höchst überraschende Mitteilung, daß das Gehirn der Warmblüter (Kaninchen, Tauben) längere Zeit durch Ätherspray hartfrieren könne, ohne bleibenden Nachteil. Bei Fröschen tritt das Gefrieren des Gehirns durch Äther in wenigen Sekunden ein. Das Tier wird sofort gefühllos, ohne vorausgehende Erregung.

Bei Warmblütern kann das Gefrieren (das bei jungen Tieren mit dünnem Schädel ohne Freilegung des Gehirns stattfinden kann) ohne Gefahr für das Leben, viele Stunden lang unterhalten werden, wenn die Tiere in der Kälte (zwischen $+1,5^{\circ}$ C und $+7^{\circ}$ C) bleiben. Bei warmer Temperatur liege die Gefahr in der Schwierigkeit, die Reaktion einzuschränken. So konnte R. eine Taube (bei 0°) 7 Stunden hindurch durch wiederholte Applikation des Ätherspray auf das Großhirn vollständig gefühl- und bewußtlos erhalten; am folgenden Morgen war das Tier ebenso wohl und munter wie ein gesundes Kontrolltier. Ja, es gelang, das Gefrieren mit vollständiger Bewußtlosigkeit ohne sonstigen Nachteil 46 mal hintereinander zu wiederholen. Der Tod tritt indes sofort ein, sobald der Frost die Medulla oblongata erreicht.

Ist das Großhirn gefroren, so ist die Erregbarkeit des Rückenmarks sehr gesteigert (Eintritt von Krämpfen bei leichten peripherischen Reizen), sie nimmt aber nach dem Auftauen wieder ab.

R. berichtet ferner über die Folgen des Gefrierens des Kleinhirns, der Medulla oblongata und des Rückenmarks, welches ebenfalls nach dem Wiederauftauen völlig funktionsfähig werden soll, ähnlich wie die peripherischen Nerven.

Richardson ist der Meinung, daß man alle Teile in gefrorenem Zustand beliebig lange erhalten könne, und daß sich dann nach dem Auftauen die Funktionen völlig wiederherstellen — eine Annahme, die in dieser Verallgemeinerung jedenfalls irrtümlich ist.

Die Angaben über das Verhalten des Zentralnervensystems nach dem Gefrieren bedürfen sehr der Nachprüfung.

III. Allgemeine Wirkung der Kälte (Erkaltung, Hypothermie, Erfrierungstod).

Es ist bekannt, daß der Organismus der Menschen und vieler Warmblüter sich dauernd an eine starke Verminderung der umgebenden Temperatur anpassen kann, ohne daß eine Herabsetzung seiner Eigenwärme eintritt. Die Fähigkeit der Wärmeregulierung ist gegenüber starker Kälte augenscheinlich sehr viel stärker ausgebildet als gegenüber der Hitze, und zwar tritt

hier, neben einer möglichst starken Verminderung der Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung, die chemische Regulierung durch vermehrte Wärmeproduktion in erster Linie in Kraft (Rubner²¹⁷). Reichliche Nahrungsaufnahme entsprechend dem in der Kälte gesteigerten Hungergefühl und lebhaftes Muskelaktion sind die notwendigen Bedingungen für die Erhaltung der Eigenwärme. Ein wichtiger Faktor ist die Gewöhnung, die es ermöglicht, daß Temperaturen von -40 bis -45°C . selbst längere Zeit ertragen werden.

Reicht die Regulierung nicht aus, was ausnahmslos eintreten muß, wenn die Wärmeproduktion aus irgend einem Grunde nachläßt, besonders wenn gleichzeitig die Abgabe (infolge ungenügender Bekleidung, besonders in der Nässe, im Schnee) gesteigert ist, so sinkt die Eigenwärme bis zu einem Grade, mit dem das Leben nicht vereinbar ist; die Folge ist der Tod an Erfrierung (Erkaltung).

Die Lebensfunktionen der meisten Warmblüter sind an gewisse Temperaturgrade gebunden, unterhalb deren sie dauernd zum Stillstand kommen, doch liegt diese Grenze erheblich höher als diejenige Temperatur, bei der ein Absterben der einzelnen Gewebe erfolgt.

Eine sehr merkwürdige Ausnahme bilden die Winterschläfer, deren Eigenwärme bis auf wenige Grade über den Nullpunkt herabgehen kann, ohne daß der Tod eintritt. Es kommt dabei zu einem fast vollständigen Stillstand der Wärmeproduktion, der Zirkulation und der Atmung, so daß man von einem latenten Leben sprechen kann, das sofort wieder aktuell wird, sobald die Wärmeproduktion durch Muskeltätigkeit in Gang kommt. (S. darüber u. a. Voit²⁴⁰) S. 112.)

Experimentelle Hypothermie. Versuche über die Folgen der künstlichen Abkühlung für den **Warmblüter** sind schon oft und von verschiedenen Gesichtspunkten aus angestellt worden.

Die Abkühlung kann entweder in der Weise herbeigeführt werden, daß die Tiere mit Eis, Schnee umgeben oder in kaltes Wasser gesteckt werden. Es ist ferner bekannt, daß, besonders bei kleinen Tieren (Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen usw.), die Fesselung in einem nicht zu hoch temperierten Raum ausreicht, um beträchtliche, selbst tödliche Abkühlung herbeizuführen, was zuerst Legallois (1824) beobachtete. (S. Böhm und Hoffmann²¹⁸) S. 377.) Selbstverständlich kann die Abkühlung durch vorausgehendes Abscheren des Pelzes beschleunigt werden; sie wird wesentlich durch die Vornahme der Tracheotomie unterstützt (Riegel, Böhm und Hoffmann). Es hat sich ferner herausgestellt, daß auch die oft untersuchten tödlichen Folgen des Firnisses der Haut in der Hauptsache auf der fortschreitenden Abkühlung beruhen (Winternitz²¹⁹) u. a.).

Magendie und besonders Cl. Bernard²²⁰) stellten fest, daß kleine Tiere (Kaninchen, Meerschweinchen) schon in $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden durch Schnee und Eis auf 25 , 20 , selbst 18°C Mastdarmtemperatur abgekühlt werden können, selbst wenn die Haut trocken bleibt, schneller bei Durchnässung; ferner, daß Tiere, die einmal auf $+18$ bis $+20^{\circ}\text{C}$ abgekühlt worden sind, wenn sie in einer ebenso warmen Umgebung sich selbst überlassen bleiben, nicht die Fähigkeit haben, sich wieder spontan zu erwärmen, die Temperatur sinkt andauernd bis zum Tode. Werden die Tiere dagegen getrocknet und vorsichtig erwärmt, so können sie ihre ursprüngliche Temperatur wieder erreichen und am Leben bleiben.

Walther²²¹⁾ konnte diese Angabe durchaus bestätigen. Werden die Tiere aus dem Kälteapparat gebracht, so liegen sie vollständig matt auf der Seite, zeigen aber noch Reflexbewegung und Empfindung; die Herzaktion ist äußerst verlangsamt (16—20 pro Minute), die Respiration zuweilen nicht wahrnehmbar, häufiger aber beschleunigt, oberflächlich. Die Harnabsonderung hört auf, der Blutdruck ist herabgesetzt. Bei Abkühlung unter 20° haben die Muskelkontraktionen keinen erwärmenden Einfluß mehr.

Das Minimum der Eigenwärme, bei dem Walther noch Bewegung und Empfindung, Reflex und Willen beobachtete, war 9° C, die Tiere blieben in diesem Zustand noch 10—12 Stunden am Leben.

Nach dem Tode waren die Lungen mit Blut und wässriger Flüssigkeit überfüllt, auch in der Pleurahöhle fanden sich seröse Transsudate. Bei künstlicher Erwärmung der abgekühlten Tiere, die auch durch künstliche Respiration gefördert werden kann, erfolgte die Temperatursteigerung sehr langsam (von 18—39° etwa in 2—3 Stunden bei einer umgebenden Temperatur von 40°). Einige der abgekühlten Tiere verfielen nachher in einen fieberhaften Zustand (bis 42° C), mehrere bekamen heftigen Lungen-, Nasen- und Konjunktivkatarrh.

Beck²²²⁾ konnte ähnliche Beobachtungen an Kaninchen machen, deren Extremitäten mit Eis abgekühlt wurden. Die Eigenwärme sank bis auf 17°; wurde das Tier nicht bei 24° aus dem Eis entfernt, so war es verloren.

Wertheim²²³⁾ stellte fest, daß Hunde, die in einem mit Eisstücken gefüllten Holzkasten fixiert waren, in 4—6 Stunden starben. Die subkutane Temperatur sank bei einem Tiere bis auf 14°, bei anderen Tieren trat der Tod schon vorher ein.

Horvath²²⁴⁾ wies nach, daß bei den durch Eiswasser abgekühlten Kaninchen der Herzschlag entsprechend der Temperaturherabsetzung sich verlangsamte. Im Gegensatz zu anderen fand er den Blutdruck nicht vermindert. Die peristaltische Bewegung der Därme kam vollständig zur Ruhe und konnte auch durch Elektrizität nicht wieder erregt werden (ebenso die Harnblase), während die quergestreiften Muskeln empfindlich blieben. Im Gegensatz zu anderen Forschern konnte Horvath junge Hunde bis auf eine Rectumtemperatur von 6,6, 5,8, sogar 4,8° C abkühlen und ohne bleibenden Nachteil durch Erwärmung wieder ins Leben zurückrufen; einige Kaninchen konnten bis auf 7° C, eine Katze bis auf 9,5° im Mastdarm abgekühlt werden, so daß weder Herztätigkeit, noch Respiration zu bemerken war, und die stärksten elektrischen Ströme keine Wirkung auf Muskeln und Nerven hatten; durch Übergießen mit warmem Wasser konnte noch nach 1 Stunde selbständige Kontraktion des Herzens herbeigeführt werden und die Muskeln reagierten auf den elektrischen Strom durch energische Kontraktionen.

Böhm und Hoffmann²¹⁵⁾ (l. c. S. 394) stellten fest, daß Katzen nach fortdauernder Wärmeentziehung durch Eiswasserbäder (von je 3—5 Sek. Dauer) bei einer Temperatur in ano von 18—20° C starben; sobald die Temperatur unter 32—30° C heruntersank, stellten sich rasch zunehmende Motilitätsstörungen und Schwächeerscheinungen ein; der Gang wurde strauchelnd, bald lag das Tier hilflos auf der Seite, die Sphinkteren erschlafften; in den letzten Stunden stellten sich heftige tetanische Krämpfe ein; die Atmung nahm ab.

Nach Coleman und G. McKendrick¹⁸⁴⁾ war ein Kaninchen nach einem halbstündigen Aufenthalt in einem Raum mit —70° C Temperatur nicht besonders affiziert, hatte aber eine Temperatur von 34,4; nach einer weiteren Stunde bei —73° C war das Tier komatös, ohne Reflexaktion; Temperatur im Rectum 6,1° C (!), Puls 40; Respiration kaum merkbar. Bei langsamer Erwärmung erholte sich das Tier; Temperatur nach 15 Min. 22,2, dann 31,6. (Diese Angaben stehen in auffallendem Widerspruch mit anderen.)

Von besonderem Interesse sind die Beobachtungen von Pictet über das Verhalten von Säugetieren in seinem Kälteapparat. Ein Hund, der unter geeignetem Schutz vor direkter Berührung mit dem kalten Metallbehälter in eine Temperatur von —92° C gebracht und hier fixiert war, gab anfangs unter Beschleunigung der Atmung und des Pulses Zeichen von Unruhe; die Atmung war tiefer und schneller. Die anfangs etwas erhöhte Temperatur sank etwa nach 1½ Stunden; plötzlich verlangsamte sich die Atmung, der Puls wurde fliehend; die Temperatur sank schnell;

bei 22° C wurde das bewußtlose Tier herausgenommen und war nicht wieder zu beleben. Der Tod war nach weniger als 2 Stunden eingetreten.

Winternitz²¹⁹⁾ unterschied bei Kaninchen eine Periode der Erregung und eine zweite der zunehmenden Paralyse. Die erstere ist ausgezeichnet durch gesteigerte Lokomotion und Zittern (bis herab zu 34° C), durch Steigerung einiger Reflexe, des Blutdruckes, zuweilen auch Beschleunigung des Pulses, Vertiefung der Atmung und reichliche Nahrungsaufnahme.

Abkühlung auf 34–31° C wirkt schädigend auf die wärmeregulierenden Zentren des Gehirns, die Zitterbewegung tritt nicht mehr regelmäßig ein, die Atemfrequenz sinkt. Bei 31–29° C tritt Neigung zum Einschlafen ein; die Reflexe werden schwächer, der Pupillarreflex ist kaum vorhanden. Bei 29–26° treten Störungen der Koordination ein, bei 26–22° Sopor, Sinken des Blutdruckes; auf Hauteize erfolgt keine Reaktion mehr; bei 22–19° C erfolgt die terminale Lähmung der lebenswichtigen Zentren.

Knoll²²⁵⁾ benutzte zur Abkühlung der Kaninchen Infusion von kalter Kochsalzlösung (3–4°, meist 0 bis –2°), die in einer Menge von 250–770 ccm (= 16–46 Proz. des Körpergewichtes) in die Blutbahn eingeführt wurde. Die Herabsetzung der Mastdarmtemperatur betrug 25–30–32°. Selbstverständlich kommt hier neben der Abkühlung noch die Überfüllung des Gefäßsystemes in Betracht, die bei Anwendung warmer Kochsalzlösung sehr viel besser ertragen wurde, zum Teil offenbar wegen der sehr bald eintretenden Polyurie, die in keinem der 10 Abkühlungsversuche sich einstellte; es fand im Gegenteil während der ganzen Versuchsdauer keine spontane Harnentleerung statt (nur in einem Falle wurde die Blase gefüllt gefunden). Auch in 3 Fällen, in denen bereits Polyurie eingeleitet war, kam diese nach weiterer Infusion von kalter Kochsalzlösung zum Stillstand. Der Tod erfolgte wesentlich früher als bei Anwendung warmer Flüssigkeit durch Erschöpfung der Herztätigkeit an Lungenödem, nachdem die Pulsfrequenz allmählich von 18–27 in 5" auf ca. 16–10–5 gesunken war.

Verhalten der lebenswichtigen Funktionen. A) **Veränderungen des Blutes und der Gewebe.** Von verschiedenen Autoren ist nach vorübergehender Applikation der Kälte auf die äußere Haut eine Vermehrung der roten Blutkörperchen in den peripherischen Gefäßen und Zunahme des spezifischen Gewichtes beobachtet worden, die entweder auf eine veränderte Verteilung der roten Blutkörperchen in den Gefäßgebieten nach Cohnstein-Zuntz (Winternitz, Breitenstein) oder auf eine Verminderung des Blutplasmas (Grawitz) zurückgeführt wurde.

Friedlaender²³⁰⁾ fand nach einstündigen kalten Armbädern von 5° oder nach dem Anlegen eines Leiterschen Schlauches (mit Wasser von 2°) eine ziemlich erhebliche Verminderung der roten Blutkörperchen (durchschnittlich um 6,6 %), Vermehrung der Leukocyten um 15 %, Verminderung des spezifischen Gewichtes; im Reaktionsstadium nach kurzen Kälteeinwirkungen dagegen Vermehrung der körperlichen Elemente um ca. 13 %.

Friedlaender schließt sich mit Loewy der Annahme einer veränderten Verteilung des Blutes in den Gefäßen an.

Bei länger dauernder allgemeiner Abkühlung bei Tieren ist aber eine so erhebliche Abnahme der roten Blutkörperchen nachgewiesen worden, daß sie sich wohl nur durch ein vermehrtes Zugrundegehen erklären läßt. Damit steht das Auftreten von gelöstem Hämoglobin im Blutserum im Zusammenhang, was, wie es scheint, zuerst von Fr. Müller²²⁸⁾ und A. Nebelthau festgestellt wurde.

Wertheimer und E. Meyer²²⁹⁾ fanden auch die Galle bei einem Teil der durch starke Abkühlung getöteten Tiere hämoglobinhaltig, doch sind dabei Täuschungen durch kadaveröse Veränderungen nicht immer ausgeschlossen.

Besonders eingehende Untersuchungen über die Blutveränderungen stellte

Reineboth²³¹⁾ an, der bei abgekühlten Kaninchen eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen, Verminderung des Hämoglobingehaltes und, wenn auch nicht konstant und nicht lange anhaltend, Hämoglobinnämie nachweisen konnte.

Bei einer Wiederholung dieser Versuche unter sorgfältiger Vermeidung aller Fehlerquellen konnte Reineboth mit Kohlhardt²³²⁾ eine sehr erhebliche Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen nach mehrfach wiederholten Abkühlungen durch Eintauchen in Eiswasser, in einzelnen Fällen von 5,9 resp. 4,5 Millionen auf 2,4 resp. 2,6 Millionen feststellen; gleichzeitig nahm der Hämoglobingehalt von 65 resp. 73 Proz. auf 25 Proz. resp. 19 Proz. ab. In anderen Versuchen war die Abnahme nicht so erheblich. Zerfallserscheinungen waren dabei an den roten Blutkörperchen nicht zu beobachten, ebensowenig (abgesehen von einem Fall) eine deutliche Milzvergrößerung. Der Hämoglobingehalt des Serums war bei den abgekühlten Tieren entschieden größer als bei normalen Kontrolltieren, so daß die Verf. wohl mit Recht einen vermehrten Austritt des Hämoglobins unter dem Einflusse der Abkühlung annehmen, und zwar drückt sich die Alteration der roten Blutkörperchen früher im Hämoglobinverlust als in der Abnahme der Zahl aus, die erst bei wiederholter Abkühlung erheblich beeinflußt wird.

Immerhin erreicht der Austritt des Hämoglobins keinen so hohen Grad, daß er zur Hämoglobinurie führt. Doch läßt sich wohl nicht verkennen, daß die paroxysmale Hämoglobinurie, die so häufig durch eine, wenn auch leicht vorübergehende Kälteeinwirkung ausgelöst wird, auf einer abnormen Steigerung jener Blutalteration, einer besonderen Empfindlichkeit der roten Blutkörperchen beruhen muß. Hierbei scheinen aber zweifellos besondere Hämolysinswirkungen eine Rolle zu spielen.

Giese²³³⁾ konnte sowohl die erhebliche Abnahme der roten Blutkörperchen als des Hämoglobingehaltes besonders nach wiederholten Abkühlungen, ebenso den stärkeren Hämoglobingehalt des Blutserums auf Grund einer verminderten Widerstandsfähigkeit durchaus bestätigen. Parenchymatöse Veränderungen der Muskeln und drüsigen Organe (Leber und Nieren), die von einigen Forschern bei den durch künstliche Abkühlung getöteten Tieren, selbst schon nach kurzer Dauer der Kältewirkung (Nasaroff⁹⁷⁾) beschrieben worden sind, scheinen durchaus bedeutungslos zu sein.

Auch die Ganglienzellen der infolge der Abkühlung gestorbenen Tiere und selbst gefrorener Kaninchen ließen nach Goldscheider und Flatau¹³²⁾ keine Veränderungen erkennen.

Wie aus den vorstehenden Angaben ersichtlich, treten unter den Symptomen der allgemeinen Abkühlung diejenigen von seiten des Nervensystems, der Respiration und der Zirkulation am meisten in den Vordergrund. „Innerhalb der normalen Lebensgrenzen paßt sich der Organismus der Warmblüter dem Wechsel der abkühlenden Bedingungen auf reflektorischem Wege durch Mehrung und Minderung der Wärmeregulation an“ (Rubner). Ungewöhnlichen Anforderungen setzt der Organismus durch gesteigerte Nahrungsaufnahme, vermehrte Muskeltätigkeit, teils reflektorisch (Zitterbewegung), teils willkürlich Widerstand entgegen; reichen diese Hilfsmittel nicht aus, oder sind sie erschöpft (Hungerzustand, Behinderung der Bewegung), so ermöglicht die Verbrennung der vorhandenen Reservestoffe, zunächst der N-freien, dann auch der N-haltigen Substanzen so lange die Wärmeproduktion, bis die Erschöpfung auch dieser letzten Hilfsmittel eintritt.

Das erste Stadium der Abkühlung läßt deutlich eine Steigerung der Funktionen, Beschleunigung und Vertiefung der Atemzüge, zum Teil auch der Herztätigkeit, besonders aber der Muskelaktion erkennen. (Stadium der Erregung, welches sodann in das Gegenteil übergeht.)

Stefani²³⁴) fand, daß kalte Überspülungen der *Med. oblongata* ($20-25^{\circ}\text{C}$) bei intakten Vagi konstant eine Steigerung der Pulsfrequenz zur Folge hatten, die er auf einen verminderten Tonus der bulbösen Hemmungszentren zurückführt.

Von besonderer Wichtigkeit ist die Frage, ob die **Veränderung des Herzrhythmus** die Folge einer mangelhaften zentralen Innervation oder der direkten Einwirkung des abgekühlten Blutes auf die Herzmuskulatur (vielleicht auch auf die Herzganglien) ist. Horvath konnte bereits feststellen, daß weder Durchschneidung noch elektrische Reizung des *N. vagus* auf die Verlangsamung der Herzaktion einen Einfluß hatte, was auch Knoll²²⁵) bestätigte.

Eine bestimmte Entscheidung konnte jedoch auch hier erst durch die Versuche am überlebenden isolierten Herzen herbeigeführt werden. Nachdem zuerst Cyon¹¹³) am isolierten Froschherzen die Verlangsamung der Schlagfolge bei der Durchströmung mit abgekühltem Kaninchenserum nachgewiesen hatte, wurde die gleiche Tatsache für das Säugetierherz durch Newell Martin^{114, 115}) festgestellt.

Das isolierte Katzenherz konnte bis zu einer Temperatur von $16,5^{\circ}\text{C}$ (im rechten Ventrikel) abgekühlt werden, und dennoch nach Wiedererwärmung wieder pulsieren; gewöhnlich trat aber der Stillstand bei 17 bis 18°C ein.

Ähnliche Beobachtungen machte schon Al. v. Humboldt²¹²) am Fisch-, Frosch- und Taubenherzen (II. 218, 223).

Auch Waller und Reid²¹³) konstatierten bei der Abkühlung des isolierten Säugetierherzens durch schmelzendes Eis Verlangsamung der spontanen Kontraktion, schließlich Aufhören derselben, Verminderung der mechanischen Erregbarkeit, endlich Aufhören jeder Erregbarkeit durch Reize. Dabei ergab sich zugleich eine große Widerstandsfähigkeit gegen Kälte, so daß ein in der Kältemischung nach $\frac{1}{4}$ Stunde hart gefrorenes Herz nach dem Auftauen spontan zu schlagen begann und neun Minuten lang durch Nadelstiche erregbar blieb. Nach dreistündigem Verbleiben in der Kältemischung kehrten die Kontraktionen indes nicht wieder (s. d. irrtümliche Angabe bei Langendorff).

Besonders überraschend sind daher die oben zitierten Angaben von Hering, daß das wiederholt für längere Zeit zum Gefrieren gebrachte Affenherz durch Durchströmung mit Ringerscher Lösung wieder zum schlagen gebracht werden konnte.

Langendorff¹¹⁷) fand bei Durchströmung des ganz isolierten Herzens der Katze mit abgekühltem defibriniertem Blute, daß die Frequenz dem Gang der Temperatur nicht vollständig proportional ist; bei abnehmender Wärme sinkt die Schlagfolge langsamer als diese. Bei 15°C erfolgten noch fünf Pulse in der Minute, bei 19° acht Pulse in drei Minuten (in anderen Fällen aber auch $30-40$ pro Minute). Die untere Grenze fand L. in einem Falle bei einer Temperatur von 15°C (Bluttemperatur von $14,4$; $13,3$; $12,9$); Minimaltemperaturen, bei denen noch einzelne Kontraktionen beobachtet wurden, waren $6,2^{\circ} - 4 - 10^{\circ}\text{C}$. Doch verliert der Herzmuskel dabei seine Reizbarkeit noch nicht, sondern schlägt nach der Erwärmung wieder.

Jedenfalls ergibt sich aus diesen Versuchen mit vollkommener Sicherheit die Unabhängigkeit der Verlangsamung der Herzaktion und des schließlichen Stillstandes von zentralen Einflüssen.

Blutdruck. Das Verhalten des **Blutdruckes** bei künstlich abgekühlten Tieren ist oft berücksichtigt worden; die Angaben darüber sind nicht immer übereinstimmend, je nach dem Stadium, in dem der Druck bestimmt wurde. Auf eine anfängliche Erhöhung des Druckes folgt eine bis zum Tode fortschreitende Abnahme. Besonders eingehend hat sich Anziaux²³⁵⁾ mit dieser Frage beschäftigt; die anfängliche Steigerung des Druckes beruht augenscheinlich auf der Kontraktion der Hautgefäße und der Verlangsamung des Pulses; im weiteren Verlauf kommen große Verschiedenheiten je nach der verschiedenen Widerstandsfähigkeit der Tiere vor. Giese fand, daß das Vasomotorenzentrum der Med. oblongata fast bis zum Ende erregbar blieb, daß aber seine Erregbarkeit mit zunehmender Abkühlung sehr abnahm, daß ferner die peripheren Vasomotoren schon vorher (bei 25°) unerregbar wurden.

Herztätigkeit. Eins der augenfälligsten Symptome der künstlichen Abkühlung der Tiere, die **Verlangsamung der Herzaktion** bis zum vollständigen Aufhören ist wohl von allen Beobachtern festgestellt und mehrfach genauer untersucht worden (Walther, Horvath, Anziaux, Winternitz, Knoll u. a.). Im allgemeinen erfolgt die Abnahme der Herzaktion parallel mit dem Sinken der Temperatur. Anfangs kommt jedoch eine Vermehrung der Pulsfrequenz als Teilerscheinung des Erregungsstadiums vor. (Pictet, Winternitz, besonders auch bei lokaler Abkühlung der Unterextremitäten nach Beck.)

Mit dem Aufhören der Zirkulation tritt der Tod ein; während aber nach Walther der Stillstand des Herzens und die dadurch bedingte Hirnanämie die Ursache des Todes ist, eine Ansicht, der sich auch Anziaux²⁰⁸⁾ anschließt, da er nach dem Aufhören jeder Zirkulation (bei einem Druck von 0) bei allen Hunden noch Atembewegungen beobachtete, ist nach Colin das Herz das ultimum moriens. Anziaux sah bei der Eröffnung unmittelbar nach dem Tode nur noch Kontraktionen der Herzhöhlen, auch nach elektrischer Reizung, während die Ventrikel nur noch idiomuskuläre Kontraktion zeigten. Böhm und Hoffmann fanden dagegen das Herz der Katzen nach dem Tode noch kräftig schlagend (vgl. auch Velten).

Die nicht minder charakteristische **Verlangsamung der Respiration** geht im ganzen mit der Abnahme der Herztätigkeit parallel. Auch hier findet im Anfange der Abkühlung eine Beschleunigung statt.

Anziaux fand vor der Abkühlung bei verschiedenen Hunden einen Wechsel der Zahl der Atemzüge von 16 bis 4 in zehn Sekunden; war die Atmung schnell, so verlangsamte sie sich nach der Abkühlung von 16 oder 14 auf zehn, war sie langsam, so wurde sie schneller und tiefer. Doch trat bald an Stelle der Beschleunigung eine allmähliche oder plötzliche Verlangsamung von 10 bis 4 in fünf Minuten, selbst 9 bis 3 in 25 Minuten. Manche Tiere zeigten lange, Atempausen bis zu mehreren Minuten. Die Tiefe der Atemzüge nahm zu, wenn die Abkühlung durch Benetzung mit kaltem Wasser wiederholt wurde; nach 1¹/₂ bis 1³/₄ Stunden nahm die Tiefe der Atemzüge ab.

Auch von anderen Beobachtern wird Unregelmäßigkeit der Atmung und Cheyne-Stokesscher Atemtypus angegeben.

Als Ursache der Verlangsamung und des Aufhörens der Atmung wird von vielen die mangelhafte Erregbarkeit des Atemzentrums infolge der

Abkühlung des Blutes betrachtet. Der Tod würde demnach durch Asphyxie, Überladung des Blutes mit Kohlensäure erfolgen.

Dagegen wird von mancher Seite angegeben, daß das Blut bei Erfrierung sich oft durch eine helle, mehr arterielle Farbe auszeichnet. (S. auch Velten²³⁶.)

Die Menge der CO₂ soll nach Matthieu und Urbain¹⁴⁰) im Blute abgekühlter Tiere größer sein als normal. Anziaux fand dagegen

bei Hund	I	22,98 CO ₂ ,	14,2 O (Temperatur 29°)
"	"	II 13,8 CO ₂ ,	14,4 O (" 28,5°)
"	"	III 30,2 CO ₂ ,	24,3 O (" 28°)

also im ganzen eine erhebliche Verminderung der CO₂.

(Normal nach Pflüger ca. 39 CO₂, 10—24 O auf 100 ccm.)

Nach Anziaux soll die Kälte weder die Atemzentren, noch die Atemnerven lähmen, dennoch kann man sich dem Eindruck nicht entziehen, daß der Nachlaß der Respiration nur die Folge einer mangelhaften Erregbarkeit der Medulla oblongata ist, die man wohl nicht allein auf die Anämie durch Abnahme der Herzaktion zurückführen kann.

Stoffwechsel. Von größter Bedeutung für das Verständnis der Folgen der Abkühlung des Körpers bis zum tödlichen Ausgang sind die dabei eintretenden Veränderungen des gesamten Stoffwechsels, in erster Linie des **respiratorischen Gasaustausches.**

Bereits Sander-Ezn¹²⁵) hatte bei Kaninchen nachgewiesen, daß in kalter Umgebung anfangs Sinken der O-Aufnahme, Steigen der CO₂-Ausscheidung erfolgt, bei länger dauernder Abkühlung mit stärkerem Sinken der Eigenwärme dagegen beträchtliche Steigerung der O-Aufnahme, neben Sinken der CO₂-Ausscheidung. Er hatte daraus geschlossen, daß dem Warmblüter Mittel zu Gebote stehen müssen, trotz der Abnahme der Außentemperatur die innere auf gleicher Höhe zu erhalten, die erst bei stärkerer Abkühlung versagen.

Wie zum Teil schon aus den älteren Versuchen von Liebermeister^{237,238}), Herzog Carl Theodor²³⁹), Voit²⁴⁰), Pflüger¹²⁶) u. a. hervorging, ganz besonders aber durch die exakten und in der verschiedensten Weise modifizierten Versuche Rubners nachgewiesen ist, erfolgt bereits in der Breite der noch ohne merkliche Abkühlung des Körpers stattfindenden Temperaturschwankungen der Umgebung, entsprechend der umgebenden Lufttemperatur eine Vermehrung der CO₂-Ausscheidung durch die Atmung. Bei derselben Versuchsperson Rubners, bei der (bei leichter Bekleidung und gleichmäßiger Nahrungsaufnahme) die CO₂-Ausscheidung bei 40° Temperatur 21,2 g pro Stunde betrug, stieg sie bei 2° auf 29,8 (für 1° um 0,75 %). Allerdings war das Steigen der CO₂-Ausscheidung keineswegs konstant, denn zwischen 15 und 30° blieb sie ziemlich unverändert, während die Wasserausscheidung viel größere Unterschiede zeigte (Rubner²³¹), S. 123).

Beim Hunde betrug bei reichlicher Fleischzufuhr die CO₂-Ausscheidung

bei 0° = 32,0 g pro 1 kg in 24 Stunden, bei 10° = 29,9 g;

im Hungerzustand: bei 0° = 25,0 g " " " " " " " " 10° = 20,3 g;

in einem anderen Versuch bei geringerer Fleischnahrung (die aber für das Bedürfnis bei hoher Temperatur ausreichte) betrug sie

bei 3,0° = 35,6 g C²O² pro kg; bei 11,2° = 32,4 g; bei 24,8° = 21,0 g pro kg;

im Hungerzustand bei 3,2° = 42,1 g pro kg; bei 12,6° = 34,7 g.

Es bestand hier also auch trotz der Fütterung und Eiweißzufuhr dennoch chemische Regulation durch vermehrten Stoffumsatz. Genauer ergab sich dies aus dem Vergleich der gebildeten Kalorien mit den zugeführten (Rubner¹²², S. 166).

Pflüger¹²⁶⁾ kam in seiner großen Untersuchung über Wärme und Oxydation der lebenden Materie zu dem Ergebnis, daß beim normalen Tier die Abkühlung um 8—10° die Oxydationsvorgänge über die normale Höhe treibt. Sinkt die Temperatur unter 28—26°, so vermag die Innervation die Wirkung der Kälte nicht mehr zu kompensieren; es tritt deutliche Abnahme der Oxydationsvorgänge durch die Abkühlung ein (S. 357).

W. Velten²³⁶⁾ kam auf Grund einer großen Versuchsreihe an Kaninchen, die durch kalte Bäder abgekühlt wurden, zu dem Ergebnis, daß zwischen Temperaturen von 26—23° C (Rectum) eine Abnahme des O-Verbrauches pro 1 kg und 1 Stunde um durchschnittlich 5,5 Proz. (12 ccm) für je 1° C, eine Abnahme der CO₂-Produktion um durchschnittlich 3,7 Proz. (7,5) für je 1° C stattfindet, während bei Steigerung der Temperatur von 23° auf 30° eine Zunahme der O-Aufnahme um 4,4 ccm per 1° C (2,2 Proz.), eine Zunahme der CO₂-Ausscheidung um 1,4 Proz. stattfindet; bei Steigerung der Temperatur von 30 auf 36° betrug die Zunahme des O-Verbrauches 19,5 Proz., die der CO₂-Ausscheidung 20 Proz.

Bei starker Abkühlung des Körpers durch Eis fand Wertheim in seinen Versuchen an Hunden nach 3½stündiger tödlicher Abkühlung eine Vermehrung des Gehaltes der Atmungsluft an CO₂ von 4 auf 7,11 Proz., was einer Gesamtvermehrung um das 3,4fache gleichkam; in einem zweiten Versuche von 2 Stunden 20 Min. eine Vermehrung um das 2,08fache; in einem dritten Versuche eine Vermehrung auf das 4,8fache.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß die in Eis gepackten Tiere die normal temperierte Zimmerluft einatmeten und daß die ein- und ausgeatmete Luftmenge wohl infolgedessen — entgegen den sonstigen Erfahrungen — bedeutend größer war, als im Normalzustande.

Wertheim hält die gesteigerte Kohlenstoffverbrennung bei der Erfrierung für die primäre Erscheinung, die vermehrte Atmungsgröße für das sekundäre Moment. Würde letztere durch die Kälte reflektorisch bedingt, so müßte der Prozentgehalt der Ausatemungsluft sich vermindern. Immerhin lassen die Resultate Wertheims keinen genauen Vergleich mit den oben erwähnten zu.

Cl. Bernard hatte bereits gefunden, daß bei langsamer Abkühlung von Kaninchen oder Meerschweinchen auf 25, 20, selbst 18° der Leberzucker abnimmt und schließlich (im Laufe von zwei Stunden) vollständig verschwindet. Schiff konnte dies für gefirnißte Tiere bestätigen, nicht bloß für den Leberzucker, sondern auch für die Zuckerbildner der übrigen Körperteile.

R. Böhm und A. Hoffmann konnten diese Tatsache in ihrer bereits angeführten umfassenden Untersuchungsreihe genauer nachweisen. Sie fanden den **Kohlehydratbestand** nach dem Tode in hohem Grade von der Dauer der Abkühlung abhängig. Bei sehr rascher Abkühlung trifft man, wie schon Bernard angab, noch Kohlehydrate in den Organen an. Es kommt darauf an, daß das Tier innerhalb einer gewissen Temperaturgrenze eine bestimmte Zeit lebt, um die Kohlehydrate zum Verschwinden zu bringen.

Während in der ersten Zeit das Tier nach der jedesmaligen durch das kalte Bad herbeigeführten Abkühlung durch neue, allmählich geringer werdende Steigerung der Temperatur reagiert, erlahmt schließlich die Reaktionsfähigkeit, worauf schnell der „terminale Temperaturabfall“ eintritt, der zum Tode führt. In solchen Fällen konstatierten B. und H. das vollständige Schwinden der Kohlehydrate aus allen Organen. Bei einem nach 6¾ Stunden gestorbenen Tier enthielten die Organe noch reichliche Mengen Glykogen und Zucker, in anderen Fällen auch nach längerer Dauer, wenn die Bäder längere Zeit ausgesetzt wurden. In einer vorausgehenden Versuchsreihe konnten B. und H. nachweisen, daß auch bei Tieren, die unter allmählicher Abkühlung (auf 25—27—34°) lediglich infolge von Fesselung und Tracheotomie starben, im Momente des Todes alle Kohlehydrate aus den Organen geschwunden waren. Da die bei dieser Versuchsanordnung gleichzeitig auftretende Glykosurie nicht das vollständige Schwinden der Kohlehydrate erklären würde, ist dies ebenso wie in den übrigen Abkühlungs-

versuchen zweifellos auf den gesteigerten Stoffverbrauch infolge der Abkühlung zurückzuführen. Daß der Tod nicht die Folge des Kohlehydratverbrauches an sich ist, geht daraus hervor, daß durch Wiedererwärmung des Tieres die Kohlehydrate wieder an Menge zunehmen. Versuche mit Durchschneidung des Cervikalmarkes ergaben die bemerkenswerte Tatsache, daß hierbei der völlige Verbrauch der Kohlehydrate durch die Abkühlung nicht stattfindet, daß vielmehr, fast ohne Ausnahme, erhebliche Kohlehydratvorräte in den Organen gefunden werden (S. 429) — vielleicht, weil infolge der Rückenmarksdurchschneidung die Stoffwechselvorgänge im Muskel aufgehoben werden.

Das Schwinden des Leberglykogens infolge starker Abkühlung des Körpers konnte auch Külz beim Kaninchen bestätigen.

Die Symptome der **Erfrierung beim Menschen** sind im wesentlichen die gleichen, wie bei den stark abgekühlten Tieren, doch fehlt es aus naheliegenden Gründen an hinreichend exakten Beobachtungen. Die Verhältnisse, unter denen die Erfrierungen gewöhnlich vorkommen, lassen genauere klinische Beobachtungen nicht zu; die vorhandenen Angaben beziehen sich daher meist auf das allgemeine Verhalten, welches dem Tode vorausgeht; nur in solchen Fällen, in denen Menschen im halb erfrorenen Zustande in ärztliche Beobachtung gelangen, ist näheres zu erfahren; aber hier handelt es sich oft genug um Komplikationen mit Alkoholismus oder mit akuten Infektionskrankheiten, Inanition oder Verletzungen (s. Blofeld²⁴²), Reincke²⁴³).

Die wichtige Frage, bei welcher Verminderung der Eigenwärme der Tod erfolgt, ist daher nicht sicher zu beantworten; im allgemeinen kann man annehmen, daß die **tödliche Temperaturenniedrigung** dieselbe ist, wie bei den meisten Warmblütern mit Ausnahme der Winterschläfer, daß sie also ungefähr bei 18—20° C liegt. Aber wir sahen, daß in dieser Hinsicht Schwankungen vorkommen.

Niedrige Temperaturen bei Hypothermie aus verschiedenen Ursachen, wie Gehirnerkrankungen, Blutungen, Vergiftungen, die kurz vor dem Tode beobachtet wurden, können hier nur vergleichsweise in Betracht kommen. Unter zahlreichen bei Kranken gefundenen Temperaturen unter 32°, die Richet (lc. S. 126) zusammenstellt, sind die niedrigsten 22,5 und 22,6 von Reinhardt²⁴⁴) bei Coma diabeticum und Dementia paralytica beobachtet worden.

Nach starker Abkühlung fand Reincke eine Temperatur von 24° C bei einem betrunkenen Mann von 34 Jahre, der morgens im Februar bei 1° C Temperatur auf der Straße vollkommen starr und auf nichts reagierend gefunden wurde. Dennoch erfolgte vollkommene Wiederherstellung (M.: Temperatur 35,2, am nächsten Tage 37,8).

Janssen²⁴⁵) teilt mehrere ähnliche Fälle mit (zum Teil nach Quincke und Glaser). Bei einer Frau, die bei 2—3° im Freien genächtigt hatte, war die Temperatur 26,8, nach sechs Stunden 39,2 (Tod nach acht Tagen an Typhus); bei einem Landstreicher, der bei 1—2° im Freien genächtigt hatte, war die Temperatur 26,7; der Puls unfühelbar, dabei relatives Wohlbefinden, nach neun Stunden 39,1 (leichte Pneumonie, Heilung); bei einem Betrunkenen, der im Winter ins Wasser gefallen war, war die Temperatur 32,3 (Heilung).

Dabei ist zu berücksichtigen, daß bei nicht sehr lange dauernder Abkühlung die Mastdarmtemperatur nicht der Bluttemperatur im Innern zu entsprechen braucht, besonders bei nicht sehr tiefer Einführung des Thermometers, da der Mastdarm noch erheblich an der Abkühlung der Körperober-

fläche beteiligt ist; man kann sich hiervon bei Messungen nach kalten Bädern leicht überzeugen.

Bei dem kindlichen Körper können — besonders bei schon geschwächten anämischen Individuen — kalte Bäder und Übergießungen in kurzer Zeit tödliche Verminderungen der Eigenwärme herbeiführen, wie in einem von Höche zitierten Falle. Dasselbe gilt von Erwachsenen, die durch Inanition oder Krankheit erschöpft sind, während andererseits die Gewöhnung gegen die Einwirkung selbst sehr hoher Kältegrade und im Ruhestande (selbst im Schläfe) einen mächtigen Schutz gewährt (s. die Berichte von Polarreisenden bei Höche²⁴⁶), Nansen²⁴⁷ u. a.). Ein bemerkenswertes Beispiel von Widerstandsfähigkeit von einem russischen Bauern, der nicht weniger als zwölf Tage ohne Nahrung in einer Art Höhle unter dem Schnee zubrachte und tief schlafend, aber noch reagierend gefunden wurde, berichtet Krajewsky²⁴⁸).

Die dem **Tod an Erfrierung** vorausgehenden Erscheinungen sind im allgemeinen zunehmende Schwäche und Mattigkeit, unüberwindliche Neigung zum Schlaf; die Bewegungen werden durch Steifigkeit der Glieder erschwert, Störungen des Gesichts treten auf, auch Schwindel, strauchelnder Gang, plötzliches Umsinken, blasse, livide Färbung des Gesichts, verlangsamte oberflächliche Atmung, Schwächerwerden der Herztätigkeit bis zum Verschwinden des Pulses, Beklemmung der Brust. Der Schlaf, aus dem anfangs noch Erweckung durch starke Hautreize, lautes Anrufen möglich ist, geht in tiefe Bewußtlosigkeit über, die Sensibilität, die Muskelbewegung, die Reflexe schwinden, die Pupillen sind weit und reaktionslos, unter zunehmender Abkühlung erfolgt der Tod. Zuweilen soll der Tod schneller unter tetanischer Starrheit der Muskeln eintreten.

Die **Leichenbefunde** nach dem Tode an Erfrierung sind in keiner Weise charakteristisch; besonders gilt das von der öfter als Zeichen einer „apoplektischen“ Todesart aufgefaßten Hyperämie des Gehirns und seiner Häute. Im allgemeinen findet man eine starke Blutfülle der inneren Organe und besonders auch beider Herzhälften (Dieburg²⁴⁹) u. a.), die sich aus dem allmählichen Nachlassen der Herztätigkeit und dem Zurückdrängen des Blutes von der Peripherie erklärt. Auch die Blutaustritte auf der Pleura und im Lungengewebe, die öfter angegeben werden (Reincke²⁴³), sowie die von einigen besonders hervorgehobenen hämorrhagischen Erosionen der Magenschleimhaut können nicht als besonders charakteristisch angesehen werden, ebenso die angeblich von Adams gefundenen Duodenalgeschwüre. Andere Veränderungen, wie Eisbildung in den äußeren und inneren Teilen, Auflösung der roten Blutkörperchen nach dem Auftauen können in derselben Weise auch durch nachträgliches Gefrieren der Leiche nach anderen Todesarten entstehen. In erster Linie kommen also die den Tod begleitenden Umstände bei Abwesenheit einer sonstigen tödlichen Erkrankung in Betracht. Bei längerer Dauer der Kältewirkung können die Folgen der lokalen Erfrierung an den peripherischen Teilen, Gangrän der Füße, Hände usw. zur Beobachtung kommen.

Als die eigentliche Ursache des Todes an Erfrierung (Erkaltung) kann man schwerlich den Ausfall einer der lebenswichtigen Funktionen allein, weder der Respiration (Erstickung), noch der Zirkulation (Herzlähmung) bezeichnen. Der Tod ist die Folge einer allgemeinen Erschöpfung oder eines Darniederliegens der gesamten Stoffwechsel- also der Lebensvorgänge, aus

Mangel an der für diese Vorgänge unumgänglich notwendigen Wärme. Da diese Vorgänge vom Zentralnervensystem beherrscht und reguliert werden, und da dessen Elemente selbst gegenüber Störungen ihres Stoffwechsels am empfindlichsten sind, so ist die herabgesetzte Tätigkeit dieser Elemente in jedem Falle die letzte Ursache des Todes.

Die — wahrscheinlich reflektorische — Erregung der Zentren der Medulla oblongata durch die Temperaturabnahme („Kältereiz“) bedingt die anfängliche Steigerung der Atem- und Pulsfrequenz und der Stoffwechsellvorgänge, auf die sodann das Absinken aller Lebenstätigkeit folgt.

Die vom Zentralnervensystem unabhängige automatische Tätigkeit des Herzens unterhält eine Zeitlang die Zirkulation und ermöglicht dadurch noch eine gewisse Erregbarkeit der Atemzentren, bis schließlich nach dem Aufhören der Erregbarkeit des Herzens auch diese letzte Möglichkeit schwindet. Es macht dabei keinen großen Unterschied, ob die letzten Kontraktionen des Herzens etwas länger anhalten als die Atembewegungen oder ob noch einige Atemzüge auf den Stillstand des Herzens folgen. Eine gewisse Zeit nach dem Aufhören der Lebensvorgänge kann eine Wiedererregung durch Wärmezufuhr stattfinden, aber der Erfolg ist oft nur vorübergehend, wenn die Erschöpfung der Zentralorgane zu weit gediehen ist; sind diese einmal abgestorben, so ist selbstverständlich eine Wiederbelebung auch durch Wiedererregung der Herztätigkeit nicht möglich.

IV. Erkältung.

Die „**Erkältung**“ hat von jeher in der Lehre von den Krankheitsursachen eine große Rolle gespielt. Die Zahl der auf diese Schädlichkeit zurückgeführten Krankheiten war noch vor wenigen Dezennien außerordentlich groß. Sie bildeten die große Gruppe der „rheumatischen“ Krankheiten. Der alte Ausdruck Rheuma — von dem Zufluß der Säfte zu dem geschädigten Teile herrührend — ist lange Zeit ganz mit „Erkältung“ identifiziert worden. Für die verschiedenartigsten, in ihrer Entstehung unerklärten Affektionen allgemeiner und lokaler Art mußte diese Ursache herhalten.

Im allgemeinen versteht man unter **Erkältungskrankheiten** solche, die nach kürzer oder länger dauernder Einwirkung der Kälte auf die äußeren Teile — oder durch Vermittelung der Atmungsluft auf die Respirationsorgane, kalter Ingesta auf die Verdauungsorgane — entweder an der Stelle der Einwirkung oder — häufiger in entlegeneren Teilen — entstehen.

Mit der Entdeckung der mikroparasitären Natur der Infektionskrankheiten, unter denen sich eine ganze Reihe der früher den „Erkältungen“ zugerechneten befanden (Pneumonie, akuter Gelenkrheumatismus), bildete sich eine der früheren ganz entgegengesetzte Anschauung aus, indem von vielen Seiten die Bedeutung der Erkältung als Krankheitsursache überhaupt in Abrede gestellt oder wenigstens stark in Zweifel gezogen wurde, ein Standpunkt, der jedenfalls als viel zu extrem bezeichnet werden muß.

Denn wenn auch nicht daran zu zweifeln ist, daß die Mikroorganismen die eigentliche Ursache jener Krankheiten sind, so ist doch nicht in Abrede zu stellen, daß bei deren Entstehung eine Abkühlung der Körperoberfläche eine große Rolle spielt, während andererseits nach solchen Schädlichkeiten auch Krankheitszustände auftreten, bei denen eine Mitwirkung von Mikroorganismen ganz ausgeschlossen erscheint.

Es wird sich also darum handeln, das Verhältnis der beiden Faktoren, der Infektion und der Erkältung zu einander möglichst genau festzustellen, eine Aufgabe, die noch weit von ihrer Lösung entfernt ist.

Daß die Einwirkung der Kälte besonders bei mehrfacher Wiederholung — abgesehen von der Erfrierung im eigentlichen Sinne — nachhaltige pathologische Veränderungen an den davon betroffenen Organen und Geweben hervorrufen kann, ist nicht zu bezweifeln. Hauptsächlich sind diese Veränderungen von dem Verhalten der Gefäße, der Verengerung der Arterien und der nachfolgenden Erweiterung sämtlicher Gefäße mit Blutfülle, vielleicht auch von Schädigungen der Nervenendigungen abhängig, dahin gehören die Frostbeulen, Perniones, bei denen sich auch stärkere entzündliche Veränderungen — ohne Mitwirkung von Mikroorganismen ausbilden können. Man darf sicher auch eine ähnliche Einwirkung sehr kalter Atmungsluft auf die Gefäße der Respirationsschleimhäute annehmen, besonders bei der Mundatmung, während bei der Atmung durch die Nase die tieferen Teile durch stärkere Vorwärmung der Luft mehr geschützt sind. Das starke Beklemmungsgefühl, welches bei Einatmung sehr kalter Luft empfunden wird, bei disponierten Individuen, Asthmatikern, schon bei mäßigen Kältegraden, besonders bei feuchter Luft, darf wohl auf eine solche direkte Wirkung auf die Gefäße und Nervenendigungen der Bronchien bezogen werden, die auch wohl eine Kontraktion der Bronchialmuskulatur (Bronchialkrampf) zur Folge haben und den asthmatischen Anfall auslösen kann. Ähnliche Zustände können auch reflektorisch durch eine plötzliche Kältewirkung auf die äußeren Bedeckungen hervorgerufen werden.

Ebenso wie die vorübergehende lokale Kälteeinwirkung kann auch eine länger dauernde allgemeine Abkühlung der Körperoberfläche mit Herabsetzung der Eigenwärme, wenn sie überstanden wird, Schädigungen des Organismus nach sich ziehen, die man auch den Erkältungskrankheiten zu rechnen kann.

Eins der merkwürdigsten Beispiele der Folgen einer selbst vorübergehenden geringen Abkühlung der Haut ist die paroxysmale Hämoglobinurie, die bei disponierten Individuen zuweilen schon durch das Eintauchen der Füße in kaltes Wasser ausgelöst wird. Was hier die Hämolyse eigentlich hervorruft, ist nicht bekannt, jedenfalls ist aber die Wirkung der Kälte auf den Prozeß nicht zu verkennen; nach Chw ostek soll diese nur durch die dadurch hervorgerufene Zirkulationsstörung wirken.

Zu den eigentümlichsten Folgezuständen einer starken allgemeinen Abkühlung gehört auch die danach auftretende Sehstörung.

Im allgemeinen nimmt man an — und wohl auch mit Recht, daß die plötzliche Abkühlung der Haut reflektorisch auf die Vasomotoren der innern Organe einwirkt, so daß hier eine Erweiterung der Gefäße eintritt. Wenn ein empfindliches Individuum auf eine Abkühlung der Füße (nasses Schuhwerk) sofort mit Kitzel in der Nase, reichlicher seröser Absonderung reagiert, und sich dies Zusammentreffen mit großer Regelmäßigkeit wiederholt, so kann man sich wohl kaum eine andere Erklärung des Zusammenhanges machen. Ein anderer reagiert mit gleicher Sicherheit auf die peripherische Abkühlung, Sitzen auf kaltem Boden, mit plötzlich eintretender Diarrhöe, wobei allerdings neben der Gefäßerweiterung und Vermehrung der Absonderung eine Steigerung der Peristaltik in Frage kommt.

Bei andern Individuen können wieder andere Nervengebiete reflektorisch erregt werden, es entsteht z. B. plötzlich Ischurie.

Die Einwirkung der äußeren Abkühlung auf größere Nervenstämmen (Facialislähmung) dürfte ebensowenig zu bezweifeln sein, wie die Entstehung der akuten und chronischen Muskelrheumatismen nach vorübergehender oder häufig wiederholter Abkühlung und Durchnässung.

Auch die Arteriosklerose und die obliterierende Arteriitis, besonders der unteren Extremitäten wird mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit mit häufig wiederholten Erkältungen in Verbindung gebracht.

Offenbar ist nicht jede Abkühlung der äußeren Bedeckungen von gleicher Bedeutung für die Entstehung einer „Erkältung“. Bekannt ist die erfrischende Einwirkung der kalten klaren Winterluft, ebenso wie die der kalten Bäder, besonders der Seebäder, obwohl hier die Temperaturdifferenzen sehr groß sein können. Die Verengerung der Hautgefäße und die damit zusammenhängende Blutanhäufung im Innern ist dabei sehr erheblich. Hier spielt die lebhafteste Muskeltätigkeit, die gesteigerte Wärmeproduktion eine große Rolle; die nachträglich sich einstellende Erweiterung der Hautgefäße ist von einem behaglichen Wärmegefühl begleitet. Andererseits ist aber auch der nachteilige Einfluß der zu lange fortgesetzten Abkühlung im Bade, besonders bei mangelnder Gewöhnung, bekannt, die zu Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, unruhiger Herzaktion, allgemeiner Erschöpfung führt. Hier spielt zweifellos die Herabsetzung der Eigenwärme eine Rolle.

Die Folgen der plötzlichen Abkühlung der Haut werden — mit Recht — umsomehr gefürchtet, je wärmer die Körperoberfläche, je weiter die Hautgefäße sind. Rosenthal²⁵⁰⁾ hat auf dieses Moment besonderen Wert gelegt, indem er mit Rücksicht auf die starke Abkühlung von überhitzten Tieren nach der Überführung in die niedriger temperierte Umgebung auch bei den „erhitzten“ Menschen eine abnorme starke Wärmeabgabe durch die gelähmten Hautgefäße annahm, die zur Herabsetzung der Eigenwärme führen sollte. Dieser Vorgang ist aber zur Erklärung der ganz akuten Erkältung unter den gewöhnlichen Verhältnissen schwerlich zu verwerten.

Plötzliche Todesfälle, die beim Hineinspringen in kaltes Wasser bei erhitztem Körper vorkommen, lassen sich wohl nur durch Herzlähmung durch Shok erklären, wobei vielleicht auch eine akute Herzdehnung durch die Blutanhäufung im Innern mitspielt. Bei gefülltem Magen und besonders bei vorhandenen Klappenfehlern scheint die plötzliche Herzlähmung in solchen Fällen am leichtesten vorzukommen.

Versuche an Tieren über die Folgen einer plötzlichen oder länger dauernden Abkühlung der Körperfläche haben noch nicht hinreichend übereinstimmende Resultate ergeben, aber doch im allgemeinen die starke Blutfülle der innern Organe, zum Teil auch stärkere Veränderungen dargetan, wenn die Tiere länger am Leben blieben.

Lassar²⁵¹⁾ fand bei enthaarten Kaninchen, die in Eiswasser getaucht und dann in warmer Umgebung gehalten wurden, nach 1–2 Tagen fast stets schwache, dann zunehmende Albuminurie von mehrtägiger und längerer Dauer. Die Galle erwies sich ebenfalls zuweilen als eiweißhaltig. Die Nieren, Lunge, Leber, Nervenscheiden zeigten Anhäufungen von Rundzellen um die Gefäße, aber keine Parenchymveränderungen. Diese Befunde sind zum Teil sehr summarisch mitgeteilt.

Eine Anzahl Versuche wurden speziell in der Absicht unternommen, um

entzündliche Erkrankungen der Atmungsorgane hervorzurufen. B. Heidenhain²⁵²⁾ (mit Cohnheim) ließ Hunde und Kaninchen abwechselnd stark abgekühlte und erhitze Luft durch eine Trachealkanüle einatmen, doch ohne Erfolg.

Roßbach²⁵³⁾ sah nach Abkühlung der Bauchhaut und der unteren Körperhälfte in der freigelegten Trachea reichliche Schleimabsonderung auftreten, was Lode bestätigte.

Dürk²⁵⁴⁾ gelang es bei Kaninchen, die durch 16—36stündigen Aufenthalt im Brutschrank bei 37° überhitzt und dann in Eiswasser eingetaucht waren, pneumonische Infiltrate zu erhalten; besonders in 2 Fällen fand sich ein mehr oder weniger ausgebildetes fibrinöses Exsudat in den Alveolen, in dem einen mit Pneumobacillen (Friedländer).

Fr. Müller²⁵⁵⁾ und A. Nebelthau erhielten bei Tieren nach starker Abkühlung (bis unter 30°) — mit oder ohne vorherige Erwärmung — konstant hämorrhagische Erosionen der Magenschleimhaut (bekanntlich ein sehr häufiger Befund bei Kaninchen), einmal auch Netzhauthämorrhagien, ferner Hyperämie und kleine Hämorrhagien der Lungen, stellenweise auch Fibrinausscheidungen in den Alveolen und Schleimabsonderung in den Bronchien. Die bakteriologische Untersuchung war im wesentlichen negativ. Nur in 3 unter 35 Versuchen fand sich pneumonisches Exsudat, einmal umfangreich und kompakt und mit sehr reichlichen Bacillen. Das Serum der abgekühlten Tiere war meist hämoglobinhaltig, die Galle dagegen (bei frischgetöteten Tieren) meist frei davon, ebenso wie stets der Harn. Zillesen²⁵⁶⁾ konnte (unter Fr. Müller) diese Versuchsergebnisse im ganzen bestätigen, er konnte jedoch in den Lungen nur Blutergüsse und Zeichen von Stauung, Quellung und Abstoßung der Alveolarepithelien, aber weder Thrombosen noch entzündliche Erscheinungen im eigentlichen Sinne nachweisen. In den Nieren fanden sich kleine Blutungen, der Harn enthielt bei einigen Tieren Eiweiß.

Eine Reihe experimenteller Untersuchungen hatte die **Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit** des Organismus gegenüber **Infektionserregern** durch Abkühlung zum Gegenstand. Die Versuche gingen aus von der bekannten Erfahrung Pasteurs²⁵⁷⁾, daß die bei ihrer gewöhnlichen Bluttemperatur gegen Milzbrand unempfindlichen Hühner durch Herabsetzung ihrer Temperatur der Infektion erlagen. Es sollte sich hier allerdings nach der Ansicht Pasteurs nicht um eine Verminderung des Widerstands seitens der Hühner handeln, sondern vielmehr darum, daß die Virulenz der Milzbrandbacillen bei der normalen Bluttemperatur von 42° geschwächt sei. Die Angaben Pasteurs wurden durch Wagner²⁵⁷⁾ und durch Trapeznikoff²⁵⁸⁾ bestätigt, aber in der Weise erklärt, daß durch die Abkühlung der Hühner die phagocytäre Tätigkeit der Leukocyten herabgesetzt werde. Bei der normalen Temperatur der Hühner werden Sporen und Bacillen an der Impfstelle sehr bald von Leukocyten umgeben und aufgenommen, bei den abgekühlten Tieren in weit geringerem Maße.

Auch Lode²⁵⁹⁾ konnte bei teilweise gerupften Hühnern tödliche Milzbrandinfektion erzielen, obwohl die Temperatur nur wenig (1—2° C) herabgesetzt war. Die Tiere hatten aber außerdem gehungert.

Lipari²⁶⁰⁾ machte zuerst Versuche mit Injektion von pneumonischem Sputum und Pleuraexsudat (von Tieren) bei 8 abgekühlten Kaninchen und Meerschweinchen, an denen 6 mit deutlichen pneumonischen Infiltraten starben, während nicht abgekühlte Tiere gesund blieben.

Versuche von Platania²⁶¹⁾ mit Pneumobacillen und von Rovighi²⁶²⁾ mit Speichelinfektion waren nicht sehr beweisend.

Fischl²⁶³⁾ kühlte Kaninchen auf ca. 24° in schmelzendem Eise ab und infizierte sie, nachdem sie sich wieder erholt hatten, mit abgeschwächten Pneumokokkenkulturen. In 10 Fällen trat keine Erkrankung ein (auch nicht bei dem Kontrolltier), in 2 Fällen eine leichte bald vorübergehende; in 13 Fällen tödliche Allgemeininfektion der ab-

gekühlten Tiere, während die Kontrolltiere nur leicht oder gar nicht erkrankten. In 5 Fällen starben die abgekühlten Tiere erheblich schneller als die Kontrolltiere. F. schließt daraus auf einen sehr erheblichen Einfluß der Abkühlung auf die Infektion und glaubt dadurch die Entstehung von Pneumonie beim Menschen bei dem Vorhandensein wenig virulenter Keime zu erklären. Das Verhalten der Leukocyten nach der Infektion, das Fischl mit Rücksicht auf etwaige Phagocytoseerscheinungen prüfte, gestattete keine bestimmten Schlüsse. Besonders ausgedehnte Versuche stellte Lode²⁵⁹⁾ mit Friedländer-Bacillen, Cholera vibrionen, Staphylococcus aureus, Tuberkel- und Milzbrandbacillen an abgekühlten Tieren in verschiedenen Modifikationen an. Von 54 vor der Infektion abgekühlten Tieren starben im ganzen 46 an verschiedenen Infektionen, nur 8 blieben am Leben; von 45 Kontrolltieren starben 9, 36 blieben am Leben, so daß Lode wohl mit Recht den Schluß ziehen konnte, „daß die Disposition zu vielen infektiösen Erkrankungen durch die dauernde oder vorübergehende Abkühlung wesentlich erhöht wird“. Dem Einwand, daß die Tiere nicht der Infektion, sondern der Abkühlung zum Opfer gefallen sein könnten, begegnet L. dadurch, daß die Abkühlung im ganzen schonend vorgenommen wurde, z. B. nur durch Rasieren eines Teiles des Körpers, was bei Meerschweinchen und Ratten noch keine dauernde Störung zur Folge hat, eher bei Kaninchen.

Der Versuch, den Einfluß der Abkühlung etwa durch Bestimmung der bakteriellen Fähigkeit des Blutes genauer feststellen zu können, hatte mit Typhusbacillen keinen Erfolg, auch andere Momente, Konzentration des Blutes, Blutkörperchenzahl sind ohne Bedeutung.

Kisskalt^{264, 265)}, der ebenfalls von der Anschauung ausgeht, daß „die Erkältungskrankheiten Infektionskrankheiten sind“, obwohl er selbst zugeben muß, daß das nicht für alle in Betracht kommenden Affektionen nachzuweisen ist, legt besonderen Wert auf die aktive Hyperämie der Schleimhäute, die reflektorisch durch Vermittelung der Vasomotoren entsteht (s. auch Rindfleisch²⁶⁶⁾). Diese Hyperämie schaffe erhöhte Disposition zu Erkrankungen, einerseits durch Verminderung der Widerstandsfähigkeit, durch Verminderung der Blutalkaleszenz, andererseits durch Begünstigung der Ernährungsbedingungen der Bakterien. Die für gewöhnlich in geringer Zahl auf den Schleimhäuten vorhandenen Bakterien vermehren sich dadurch zu einer krankheits-erregenden Menge.

Im Gegensatz zu der aktiven, arteriellen Hyperämie soll bei der Stauungshyperämie die Blutalkaleszenz nach Hamburger vermehrt und dadurch die anti-infektiöse Wirkung der letzteren bedingt sein. (Auch nach v. Behring soll der hohe Alkaleszenzgrad des Rattenblutes die Widerstandsfähigkeit gegen Milzbrandinfektion bedingen, ebenso nach Fodor²⁶⁷⁾.) Die Abhärtung würde sich am wahrscheinlichsten durch eine geringere Reflexerregbarkeit der Hautgefäße durch die Kälte (Ausbleiben der Kontraktion oder bald nachfolgende Hyperämie) erklären.

Auch Trommsdorf²⁶⁸⁾, der neuerdings die Verminderung der Widerstandsfähigkeit gegenüber der Infektion durch Ermüdung, Hungern und ebenso durch Abkühlung in einer sehr ausgedehnten Versuchsreihe untersuchte, gelang es zunächst nicht, eine Abnahme der Alexine des Blutes abgekühlter Meerschweinchen und Kaninchen durch baktericide Versuche bei Aussaat von Bacterium coli, typhi und Staphylokokken nachzuweisen, ebenso wenig eine regelmäßige Abnahme der Leukocyten im Blut (eine Abnahme der Alexine ist erst kurz vor dem Tode zu erwarten). Die Einwanderung der Leukocyten in die Peritonealhöhle bei Injektion präparierter Hühnerblutkörperchen, die Phagocytose und die extracelluläre Lyse der Erythrocyten war aber bei den durch Abkühlung stark geschwächten Meerschweinchen außerordentlich stark verringert oder ganz aufgehoben. Die Regeneration der Alexine (nach Absorption derselben durch intravenös injizierte Rinderblutkörperchen) erwies sich als stark herabgesetzt und wesentlich geringer als bei normalen Tieren. Ebenso wurde die Bildung bakterieller Schutzstoffe, sowie die Erzeugung hämolytischer Präparate durch intensive Abkühlung gehemmt, wahrscheinlich durch eine Schädigung der für die

Bildung dieser Antistoffe in Betracht kommenden Zellkomplexe. Es ergibt sich also als Resultat dieser Versuche als Grundlage für die Verminderung der Widerstandsfähigkeit der abgekühlten Tiere eine Beeinträchtigung der Bewegungs- und Freßfähigkeit der Leukocyten, der Regeneration der Alexine und der Fähigkeit des Organismus, spezifische Schutzstoffe zu bilden.

Wie weit sich nun diese Ergebnisse auf die „Erkältung“ im gewöhnlichen Sinne anwenden lassen, ist immerhin fraglich; jedenfalls können sie nur in solchen Fällen in Betracht kommen, wo wirklich eine erhebliche Herabsetzung der Körpertemperatur stattgefunden hat, während bei den akuten Abkühlungen der Körperoberfläche eine direkt oder indirekt herbeigeführte lokale Schädigung in Betracht kommen muß.

Übrigens nimmt Tr. selbst an, daß bei der Herabsetzung der Resistenz noch eine Reihe anderer Faktoren außer den erwähnten in Betracht kommt, u. a. Leukopenie, Minderung des Alkaleszenzgrades des Blutes, sowie Störungen der allgemeinen Schutzvorrichtungen des Organismus, außerdem in besonderen Fällen arterielle Hyperämie der Schleimhäute und — bei gewissen Schädigungen — Hämoglobinaustritt.

Ruhemann²⁶⁹⁾ kommt in seiner ausführlichen Monographie zu dem Ergebnis, daß die sogenannten Erkältungskrankheiten sämtlich bakterieller Natur sind; er rechnet dazu u. a. auch Affektionen, bei denen eine infektiöse Ursache zum Teil nicht nachweisbar, ja nicht einmal wahrscheinlich ist, wie den Muskelrheumatismus. Ruhemann dehnt diesen Begriff auch auf solche „rheumatoide“ Schmerzen aus, wie sie bei Anginen, Influenza und anderen Infektionskrankheiten vorkommen. Welcher Natur diese Schmerzen sind, wissen wir nicht; sie können wohl durch Bakterientoxine bedingt sein, die auf die Nervenendigungen einwirken. An eine Verschleppung von Infektionserregern durch die Zirkulation ist wohl am wenigsten zu denken. Jedenfalls sind derartige Zustände verschieden von dem eigentlichen Muskelrheumatismus, der so oft unter direkter Einwirkung kalter Luft, oder feuchter Kälte auf die Körperoberfläche entsteht.

Zwar legt auch Ruhemann der Erkältung bei der Entstehung jener bakteriellen Krankheiten eine große Bedeutung bei; die Erkältung ist nach ihm wirklich eine Krankheitsursache, die aber nicht an sich wirkt, sondern erst, wenn sie einen disponierten Körper betrifft, und die Disposition beruht nach R. auf dem Vorhandensein pathogener Bakterien. Wärmeentziehungen und die dadurch bedingten Zirkulationsstörungen sollen sich ausgleichen, ohne Krankheit auszulösen, falls pathogene Mikroben fehlen. Als Beispiel führt R. die Erfahrungen der Polarforscher (Nansen), andererseits auch die so seltenen Erkältungskrankheiten der Neugeborenen an, obwohl sie aus der Wärme des Uterus unvermittelt in die kühle Umgebung gelangen.

In bezug auf den oben zitierten Satz sei die Bemerkung gestattet, daß das Vorhandensein von Bakterien nicht als „Disposition“ zu bezeichnen ist, denn unter einer solchen kann nur ein Zustand des Organismus, also seiner Gewebe verstanden werden, während die Mikroben die eigentliche Ursache (*causa essentialis* oder *efficiens*) sind. Ohne Mikroorganismen keine Infektion; das Zustandekommen einer solchen kann also nur durch eine in diesem Fall durch die Erkältung bedingte Disposition ermöglicht werden.

Sind keine Mikroorganismen vorhanden, so kann die Erkältung selbstverständlich keine Infektionskrankheit hervorbringen, aber sehr wohl andere krankhafte Veränderungen. Das Ausbleiben von solchen nach intensiven

Abkühlungen (Schlafen in durchnässten, mit Eis inkrustierten Kleidern usw.) darf wohl sicher auf eine ganz außerordentliche Abhärtung zurückgeführt werden. An saprophytischen Mikroorganismen im menschlichen Körper fehlt es nirgends; es wäre wunderbar, wenn darunter nicht auch oft genug pathogene Keime vorhanden wären.

Bei den meisten der an Erkältung sich anschließenden Infektionskrankheiten handelt es sich wohl zweifellos um Bakterien, deren Keime dauernd oder vorübergehend im Körper anwesend sind; die oft ausgesprochene Annahme, daß diese Bakterien durch die Veränderung der Zirkulation, die Schwellung der Schleimhäute Gelegenheit erhalten, sich im Gewebe anzusiedeln, sich zu vermehren und dann weitere Wirkungen zu entfalten, ist keineswegs von der Hand zu weisen. Sind die Mikroorganismen in reichlicher Menge im Sekret vorhanden, so kann die Infektion ohne die Mitwirkung einer Erkältung weiter übertragen werden, wie es in so augenfälliger Weise bei dem gewöhnlichen Schnupfen oft genug vorkommt. Hier tritt nachweislich in dem Sekret erst während des schleimig-eiterigen Stadiums des Katarrhes eine enorme Vermehrung der Mikrokokken ein, die bei disponierten Individuen dauernde Bewohner der Nasenhöhle bleiben und bei jeder neuen Gelegenheitsursache (leichter Erkältung) immer wiederkehrende Nachschübe der Krankheit veranlassen; ähnlich verhält es sich mit der Angina. Bei anderen infektiösen Katarrhen (z. B. Gonorrhöe) fehlt das begünstigende Moment der Erkältung, wie es scheint, vollständig. Daß es in vielen Fällen bei der Pneumonie, vielleicht auch bei der eiterigen Meningitis, bei den akuten Exazerbationen der Tuberkulose eine Rolle spielt, ist kaum von der Hand zu weisen, aber gerade bei der ersteren sind trotz zahlreicher Untersuchungen die einzelnen ätiologischen Faktoren noch zu wenig aufgeklärt.

Ruhemann sucht die Abhängigkeit der Erkältungskrankheiten besonders der Atmungsorgane, aber auch die der Influenza, der rheumatischen Affektionen von den meteorologischen Faktoren der kühlen Temperatur, aber auch von der geringen Dauer des Sonnenscheins statistisch nachzuweisen, doch würde es zu weit führen, hierauf näher einzugehen. Statistische Nachweise haben ihre Mängel. Daß die Erkältungskrankheiten, die Katarrhe der Atmungsorgane und ihre Folgezustände in den kalten Jahreszeiten (noch mehr in den Übergangszeiten) im allgemeinen häufiger sind, ist bekannt. Andererseits sind aber auch in der heißen Jahreszeit Erkältungskrankheiten keineswegs selten. Jeder etwas empfindliche Mensch kann darüber aus eigener Erfahrung urteilen.

Die **individuelle Empfindlichkeit** oder mangelhafte Widerstandsfähigkeit spielt dabei die größte Rolle; die Abhärtung, die diese Empfindlichkeit herabsetzt, schützt den sonst Gesunden vor den Folgen der Erkältung, ebenso wie sie den Tuberkulösen gegen die ihn besonders gefährdenden Katarrhe der Atemwege sichert.

Gesteigert wird die Empfindlichkeit gegen die Abkühlung durch vorausgehende starke Erhitzung, die damit zusammenhängende Blutfülle der Hautgefäße und die dadurch gesteigerte Wärmeabgabe in kälterer Umgebung (s. Tierversuche). Nach der einen Ansicht (Rosenthal) soll hierdurch in kurzer Zeit eine Abkühlung des Blutes mit Folgezuständen herbeigeführt werden. Indes ist dagegen einzuwenden, daß bei der relativ geringen und oft nur vorübergehenden Abkühlung eines Teils der Körperoberfläche eine merkliche Verminderung der Eigenwärme nicht eintreten kann. Das geringe

Frösteln, das die Erkältung einzuleiten pflegt, ist noch nicht der Ausdruck einer Verminderung der Eigenwärme, sondern der Abkühlung der Hautoberfläche, der Kontraktion der Hautgefäße. Erst bei intensiverer Kältewirkung kommt die Herabsetzung der Eigenwärme in Betracht.

Nach einer andern Ansicht ist die Kongestion zu den inneren Organen die Ursache der Schädigung, doch ist auch diese durch die einfache Zurückdrängung des Blutes von der Körperoberfläche noch kaum ausreichend erklärt, wahrscheinlicher durch eine reflektorische Vasomotoren-Wirkung.

Chelmonski²⁷⁰⁾ sucht die geringere oder größere Empfindlichkeit gegen Kälte durch den früheren oder späteren Eintritt der Hautreaktion (Rötung nach Abkühlung, z. B. durch Eintauchen des Ellenbogens in kaltes Wasser) zu bestimmen; ob dies Kriterium ausreicht, ist zweifelhaft. Im allgemeinen macht man die Beobachtung, daß anämische, mangelhaft genährte Individuen oft schon bei geringer Abkühlung (kalten Waschungen) sehr viel länger kühl bleiben, „eiskalte Hände“ behalten und frieren, als andere, die sehr schnell warm werden. Es ist aber keineswegs richtig, daß die ersteren sich auch leichter erkälten; es gibt Beispiele, wo es gerade umgekehrt ist.

Die Tierversuche mit relativ starker Herabsetzung der Eigenwärme gestatten meiner Ansicht nach keine Schlüsse auf die Verhältnisse beim Menschen; die menschliche Haut ist ein so sensibles und eigenartiges Organ, daß sie keinen Vergleich mit dem Tierfell zuläßt.

Literatur.

A. Wärme.

- 1) **F. Hoppe-Seyler**, Physiologische Chemie. Berlin 1881. S. 21.
- 2) **B. C. Davenport**, Archiv f. Entwicklungsmechanik. II. 1895.
- 3) **M. Verworn**, Allgemeine Physiologie. 3. Aufl. Jena 1901.
- 4) **W. Pfeffer**, Pflanzenphysiologie. 2. Aufl. Leipzig 1904. II, 87 u. 288.
- 5) **W. Kühne**, Arch. f. Anat. u. Physiologie. 1859.
- 6) — Untersuchungen über das Protoplasma und die Kontraktilität. Leipzig 1864.
- 6a) **Max Schultze**, Das Protoplasma der Rhizopoden u. der Pflanzenzellen. Leipzig 1893.
- 6b) — Archiv f. mikroskop. Anatomie. I. 1865.
- 7) **Stewart**, Journal of Physiol. XXIV. 210. (Nach Rollet.)
- 8) **A. Rollet**, Absch. Blut in Strickers Handb. der Gewebelehre. 1871. I, 283.
- 9) — Archiv f. die ges. Physiologie. 1900. LXXXII, 237.
- 10) **Ranvier**, Traité technique d'histologie. Paris 1875. 187.
- 11) **H. Koeppe**, Archiv f. d. gesamte Physiologie. 1903. XCIX, 33.
- 11a) — Verhandlungen des 21. Kongresses f. innere Medizin. 1904. 344.
- 12) **E. Albrecht**, Verhandl. d. deutschen patholog. Gesellschaft. Tagung 1903. S. 95.
- 13) — daselbst, 8. Tagung 1904. S. 10.
- 13a) — Verhandlungen des 22. Kongresses f. innere Med. Wiesbaden 1905. S. 363.
- 14) **A. Helstedt**, Archiv f. klin. Chirurgie. 1905. LXXIX, 414.
- 15) **Burkhardt**, Archiv f. klin. Chir. 1905. LXXV, 4.
- 16) **Weidenreich**, Archiv f. mikr. Anatomie. LXI. 1902. LXV. 1904, LXVI. 1905. — Ergebnisse der Anat. u. Entwick. XIV. 1904.
- 17) **J. Arnold**, Virchows Archiv. 1896. CXLV, 1.
- 18) **E. Schwalbe**, Verhandlungen der deutschen patholog. Gesellschaft. 6. Tagung. S. 26. 1903.
- 19) **O. Gros**, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. LVII. 1907.
- 20) **S. Samuel**, Virchows Archiv. 1867. XL, 213.
- 21) — Med. Zentralblatt. 1859; Virchows Archiv. 1871. LI, 98.
- 22) **J. Cohnheim**, Neue Untersuchungen über die Entzündung. Berlin 1873. S. 52.
- 23) **C. Hueter**, Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. IX, 1878. 401.
- 24) **Hallbauer**, Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. 1878. IX, 381.

- 25) **Biesiadecki**, Sitzungsber. der k. Akad. der Wissensch. zu Wien. **LVII**. Abteil. II. 1858.
- 26) **K. Touton**, Vergleichende Untersuchungen über die Entwicklung der Blasen in der Epidermis. Tübingen 1882.
- 27) **Unna**, Histopathologie der Hautkrankheiten; **Orth**, Lehrbuch der pathol. Anat. Lief. 8. 1894. S. 81.
- 28) **E. Fuerst**, Zieglers Beiträge zur patholog. Anatomie u. allg. Pathologie. 1898. **XXIV**, 415.
- 29) **S. Samuel**, Virchows Archiv. 1858. **XLIII**, 552.
- 30) **Thiele**, Verbrennung des Mundes, Schlundes, der Speiseröhre und des Magens. Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militär-Sanitätswesens. Heft 6. Berlin 1873.
- 31) **Rubner**, Archiv f. Hygiene. **XXIII**.
- 32) **Paul Schmidt**, Archiv f. Hygiene. 1903. **XLVII**, 262.
- 33) **M. Möller**, Der Einfluß des Lichtes auf die Haut. Bibliotheca med. Heft 8. 1900.
- 34) **L. Mayer**, Tageblatt der 50. Versammlung deutscher Naturforscher u. Ärzte zu München. 1877. S. 319.
- 35) **M. Wilms**, Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. 1901. **VIII**, 393.
- 36) **St. Weidenfeld**, Archiv f. Dermatologie und Syph. 1902. **LXI**, 33 u. 301.
- 37) **G. Wertheim**, Österr. med. Jahrb. 1858. **XVI**, 38. — Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wiss. zu Wien, 1858. Nr. 8.
- 38) **E. Ponfick**, Bericht der 50. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in München. 1877. S. 259.
- 39) **E. Klebs**, Bericht der 50. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in München. 1877. S. 250.
- 40) **E. v. Lesser**, Virchows Archiv. 1890. **LXXIX**, 248.
- 41) **C. Eigmann** u. **A. v. Hoogenhuyze**, Virchows Archiv. 1905. **CLXXXIII**, 377.
- 42) **K. Dohn**, Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. 1901. **LX**, 485.
- 43) **Wilh. Dieterich**, Russ. Chir. Archiv 1903. V. Nach **Pfeiffer**⁴⁴⁾ u. **Burkhardt**¹²⁾.
- 44) **H. Pfeiffer**, Virchows Archiv. 1905. **CLXXX**, 367.
- 45) **Döring**, Archiv f. klin. Chirurg. 1905. **LXXXVI**, 3.
- 45) **Ajello** u. **Parascandolo**, Gazz. degli Ospedali e delle Chir. 1895. Nr. 83. 1897. Nr. 79. Jahresber. Virchow-Hirsch.
- 47) **Boyer** und **Guinard**, Étude et recherches expér. sur les brûlures. Paris, Baillière. 1885. — Ref. in Archives d'anthropologie criminelle, 1895. p. 200.
- 48) **Scholz**, Münch. med. Wochenschr. 1900. S. 152.
- 49) **E. Stockis**, Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie. 1903. p. 201.
- 50) **Trojanoff**, Dissert. Petersburg 1882, cit. nach **Korolenko**⁷⁷⁾.
- 51) **Schjerning**, Vierteljahrsschr. f. d. ges. Med. N. F. 1884. **XLI**, 24.
- 52) **C. Seydel**, Vierteljahrsschr. f. d. ges. Med. 3. Folge. **I**. 1891. 253.
- 53) **Awdakow**, Petersburger med. Wochenschr. 1875. Zitiert nach **Korolenko**⁷⁷⁾ und **Schjerning**⁵¹⁾.
- 54) **Tomasoli**, Monatshefte f. Dermatologie. 1897. **XXV**, 57.
- 55) **Spiegler**, Wiener med. Blätter 1895, 17—20; 1897. 5. (Virchow-Hirsch, Jahresbericht.
- 56) **Baradue**, Des causes de la mort à la suite de brûlure. Paris 1852. (Nach **Tappeiner**⁵⁷⁾, **Pfeiffer**⁴⁴⁾ u. ^{2a)}.)
- 57) **Tappeiner**, Zentralbl. f. die med. Wissenschaft. 1881. Nr. 21.
- 58) **Schlesinger**, Virchows Archiv. 1892. **CXXX**, 145.
- 59) **Hock**, Wiener med. Wochenschr. 1893. 17. S. 738.
- 60) **O. Silberman**, Virchows Archiv. 1890. **CXIX**, 448.
- 61) **Falkenberg**, Virchows Archiv. 1891. **CXXIII**.
- 62) **Welti**, Zieglers Beiträge f. d. path. Anat. u. allg. Path. **IV**, 520.
- 63) **J. Salvioli**, Virchows Archiv. **CXXV**, 364.
- 64) **Markusfeld** u. **Steinhaus**, Zentralblatt f. allg. Path. und path. Anat. 1895. **IV**, 1.
- 65) **E. Fraenkel**, Deutsche med. Wochenschr. 1889. Nr. 2.
- 65) **P. Tschmarke**, Deutsche Zeitschrift f. Chir. 1877. **XLIV**, 344.

- 67) **E. Sonnenburg**, Verbrennungen und Erfrierungen in Billroth-Lücke, Handb. der Chir. Lief. 14. 1879.
- 68) **Bardeen**, Journal of experim. med. 1897. S. 501.
- 69) **F. Falk**, Virchows Archiv. 1871. **LIII**, 47.
- 70) **Th. Billroth**, Verbrennungen, Erfrierungen im Handbuch der allg. u. speziellen Chirurgie von **Pitha-Billroth**. I. Abt. 2 B. Stuttgart 1878.
- 71) **F. Falk**, Archiv f. Anat., Physiol. u. wissenschaftl. Med. 1870. S. 375.
- 72) **Dupuytren**, Leçons orales T. **IV**, p. 413.
- 73) **E. Sonnenburg**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1877. **IX**, 138.
- 74) **C. Parascandolo**, Archives de Physiol. norm. et pathol. 5^{ième} sér. **V**. 1898. 714.
- 75) **Mirto**, Giornale di Medicina legale 1899. p. 241.
- 76) **Seagliosi**, Deutsche med. Wochenschrift. 1903. Nr. 29. 31.
- 77) **Korolenko**, Archives des sciences biologiques de Petersbourg. 1898. **IV**. 211.
- 78) **Bunzel**, Archiv f. experim. Pathologie und Pharmakologie. 1895. **XXXVII**, 145.
- 79) **S. Lustgarten**, Wiener klin. Wochenschr. 1891. Nr. 29.
- 80) **Catiano**, Virchows Archiv. 1882. **LXXXVII**, 345.
- 81) **Reiss**, Archiv f. Dermatologie u. Syphilis. 1893. Ergänzungsheft. S. 142.
- 82) **Spiegler u. Fraenkel**, Wiener med. Blätter. 1897. Jahresber. v. Virchow-Hirsch.
- 83) **Kijanitzin**, Virchows Archiv. 1893. **CXXXI**, 436. Archives de méd. expérimentale **VI**. 1894. 731.
- 84) **L. Aschoff**, Virchows Archiv. 1873. **CXXXIV**, 11.
- 85) **Curling**, Med. chir. Transact. 1842. **XXV**. (Vergl. Sonnenburg S. 45).
- 86) **O. Lubarsch**, Allgemeine Pathologie. Wiesbaden 1905. **I**, 185.
- 87) **C. Rokitansky**, Lehrb. der patholog. Anatomie. 1851. **III**, 201.
- 88) **E. Mendel**, Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Med. 1870. **XIII**, 93.
- 89) **E. Klebs**, Handbuch der patholog. Anatomie. Berlin 1858. **I**. 218.
- 90) — Allg. Pathologie. **II**. 1889. 33.
- 91) **E. Ponfick**, Berliner klin. Wochenschr. 1876. N. 17.
- 92) **H. Boerhaave**, Elementa chemiae. T. I. Coroll. 16. p. 273. Lugduni Batavorum. 1732.
- 93) **Cl. Bernard**, Leçons sur la chaleur animale. Paris 1876.
- 94) **Obernier**, Der Hitzschlag. Bonn 1857.
- 95) **Th. Ackermann**, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1857. **II**, 395.
- 96) **Litten**, Virchows Archiv. **LXX**. 1877.
- 97) **Nasaroff**, Virchows Archiv. 1882. **XC**, 482.
- 98) **J. Rosenthal**, Zur Kenntnis der Wärmeregulierung bei warmblütigen Tieren. Erlangen 1872.
- 99) — Physiologie der tierischen Wärme in **Hermanns** Handbuch d. Physiol. **IV**. T. 2. 289. 1882.
- 100) **Naunyn**, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1884. **XVIII**, 49.
- 101) **Welch**, The medical News, April 7, 14, 21, Aug. 19. 1888.
- 102) **Werhowsky**, Zieglers Beitr. z. Path. Anat. u. allg. Path. 1895. **XVIII**, 12.
- 103) **Laveran u. Regnard**, Bullet. de l'acad. de médec. **XXXII**. 1894.
- 104) **A. Walther**, Zentralbl. f. die med. Wiss. 1857. S. 770.
- 105) **Vallin**, Archives gén. de médec. 1870. **I**, 129.
- 106) — 1871. **XVIII**, 127.
- 107) **Jakubasch**, Sonnenstich und Hitzschlag. Berlin 1879.
- 108) **Seagliosi**, Virchows Archiv. 1901. **CLXV**, 15.
- 109) **A. Breitenstein**, Archiv f. exp. Path. und Pharmakol. **XXXVII**. 1895.
- 110) **Matthieu u. Urbain**, Arch. de Physiol. norm. et path. 1872. **IV**, 447.
- 111) **Vincent**, Recherches expérimentales sur l'hyperthermie (nach **Athanasii et Carvallo**¹²³⁾). Thèse de Bordeaux 1887.
- 112) **O. Minkowski**, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1895. **XIX**, 208.
- 113) **C. Cyon**, Sitzungsber. der kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wissensch. Math. phys. Kl. 1856. S. 256.
- 114) **H. Newell Martin**, Philosoph. Transact. Roy. Soc. 1883. **II**, 653.
- 115) — u. **E. C. Applegarth**, Studies from the Biolog. Laboratory, Johns Hopkins University. **IV**. 1884.
- 116) **Langendorff**, Archiv der ges. Physiol. **LXI**. 1895.

- 117) **Langendorff** u. **Nawrocki**, Archiv f. d. ges. Physiol. **LXVI**. 1897.
- 118) **Athanasiu** u. **Carvallo**, Archives de Physiol. norm. et pathol. 1897. p. 789.
- 119) **Goldstein**, Über Wärmedyspnoe. Diss. Würzburg. 1871.
- 120) **P. v. Mertschinsky**, (u. **Gad**) Verhandl. der med. physik. Gesellschaft zu Würzburg. N. F. 1881. **XVI**, 115.
- 121) **Ch. Richet**, Art. Chaleur, Dictionnaire de Physiologie (Richet). **III**. C. Paris 1898. 175.
- 122) **M. Rubner**, Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Leipzig-Wien 1902.
- 123) **Richet, Athanasiu** et **Carvallo**, Art. Chaleur cf. N. 108.
- 124) **R. Tigerstedt**, Physiologie des Stoffwechsels in W. Nagel, Handbuch der Physiologie des Menschen. **I**. 2, 1. Th., Kap. 6 u. Wärmeökonomie des Körpers. Ebenda S. 537.
- 125) **H. Sandr-Ezn**, Sitzungsber. der kgl. sächs. Gesellsch. d. Wiss. Math. phys. Kl. 1867. **XIX**, 58.
- 126) **E. Pflüger**, Archiv f. d. ges. Physiol. **XVIII**, 247. 1878.
- 127) **Naunyn**, Archiv f. d. ges. Physiol. 1870.
- 128) **Schleich**, Archiv f. exp. Path. u. Pharmakol. **IV**. 1875.
- 129) **Simanowski**, Zeitschr. f. Biologie. **XXI**, 1.
- 130) **J. Cohnheim**, Vorlesungen über allg. Pathologie. **II**, 481. 1880.
- 131) **v. Recklinghausen**, Handbuch d. allg. Pathol. d. Kreislaufs und der Ernährung. (Deutsche Chirurgie. Lief. 2/3). 1883. S. 455. 508.
- 132) **Goldscheider** u. **Flatau**, Normale und pathol. Anatomie d. Nervenzellen. Berlin 1898.
- 133) **J. Ewing**, Archives of neurology and psychopathology (van Gieson). **I**. Nr. 3. 1898. 412.
- 134) **Lugaro** (zitiert nach **Parascandolo**).
- 135) **A. Birch-Hirschfeld**, Archiv f. Ophthalmologie. **L**, 212. 1900.
- 136) **H. C. Wood**, Thermic fever or sunstroke. Ref. v. **Meissner**, Schmidts Jahrbücher 1874. S. 245.
- 137) **Tillet**, Histoire de l'acad. des sciences avec les mémoires de 1764, Paris 1767. p. 185.
- 138) **Ch. Blagden**, Philosophical Transactions. **LXV**. Pt. I. 111. London 1775.
- 138a) — daselbst Pt. II. p. 484.
- 139) **M. Dobson**, Philos. Transactions. **LXV**. Pt. II. 463. 1775.
- 140) **Krishaber**, Gaz. méd. de Paris N. 49. 1877.
- 141) **Richardson**, Medical Times and Gaz. 1869. p. 483.
- 142) **R. Hartwich**, Über künstliche Temperaturerhöhung beim Menschen. Dissertation. Halle 1885.
- 143) **N. Zuntz** (u. **Schumburg**), Berl. klin. Wochenschr. Nr. 32. 1895.
- 144) **Nehring**, Über die Wärmereregulierung bei Muskelarbeit. Dissert. Berlin 1896.
- 145) **A. Hirsch**, Historisch-geographische Pathologie. 3. Abt. S. 436. 1885.
- 146) **Manson**, Manuel of tropical diseases. London-Paris 1902. p. 192.
- 147) **Al. Lambert**, The medical news, **LXXI**, 97. 1897; auch **van Gieson**, Contributions from the Patholog. Institute New-York State Hospitals. **I**. II. 1895. 97.
- 148) **A. Hiller**, Der Hitzschlag auf Märschen. Bibliothek von Coler. **XIV**. Berlin 1902.
- 149) **Hirschfeld**, Deutsche med. Wochenschr. 1893. S. 668.
- 150) **P. Schmidt**, Über Hitzschlag an Bord von Dampfern der Handelsflotte. (Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene. **V**.) Leipzig, Barth 1901).
- 151) **Dowles** zitiert nach **Meissner**¹⁶⁴⁾.
- 152) **Lewick** dgl.
- 153) **R. Victor**, Allg. Zeitschrift f. Psychiatrie. 1884. **XL**, 54.
- 154) **Frost**, State Hospital Bulletin. 1895. Ref. Neurolog. Zentralbl. 1897. 1035.
- 155) **J. Finckh**, Allg. Zeitschrift f. Psychiatrie. **LXIII**. Nr. 6. 805. 1905.
- 156) **E. Wagner**, Schmidts Jahrb. **CXXIX**, 292. 1866.
- 157) **A. Schneider**, Beitrag zur Lehre vom Sonnenstich. Dissert. Jena 1857.
- 158) **R. Arndt**, Virchows Archiv. **LXIV**. 1875.
- 159) **J. van Gieson**, The State Hospital Bulletin. **I**. Nr. 4. Oktbr. 1895.
- 160) **P. Dittrich**, Zeitschrift f. Heilkunde. 1893. **XIV**, 279.

- 161) **K. Köster**, Berl. klin. Wochenschr. 1875.
- 162) **Herford**, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 52. 1900.
- 163) **Siedamgrotzky**, Berl. klin. Wochenschr. 1875. Nr. 24.
- 164) **H. Meissner**, Zur Lehre vom Hitzschlag, Schmidts Jahrb. **CXLI**, 89. 1859.
- 165) — daselbst. **CLXII**, 242. 1874.
- 166) **P. A. Levenen**, New-York State Hospitals Bulletin. **II**. 1897; auch in van Gieson. Contributions from the Patholog. Institute New-York State Hospitals. **I. II**. 1895.97.
- 167) **E. H. Hering**, Archiv f. d. ges. Physiol. **LX**. 1895. 429.
- 168) **Johansson**, Skandinav. Archiv f. Physiol. 1893. Nach **Heinz**, Handbuch der exp. Pathol. **I**. 2. 1905. 752.
- 169) **Musehold**, Artikel Hitzschlag in Eulenburgs Realenzyklopädie. 3. Aufl. **XXII**, 531. 1899.
- 170) **A. Plehn**, Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft. 10. Tagung. (Stuttgart) 1905.
- 170a) **H. Senftleben**, Berliner klin. Wochenschr. Nr. 25/26. 1907.
- 171) **O. Soltmann**, Jahrb. f. Kinderheilkde. **IX**, 164. 1876.
- 172) **Huguenin** in Ziemssens Handbuch. **XI**, I. 2. Aufl. 1878. 651.
- 173) **v. Eiselsberg**, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1884. **XXXV**, 613.
- 174) **A. Cramer**, Zentralbl. f. pathol. Anat. u. f. allg. Pathol. 1890. **I**, 185.
- 175) **M'Kendwick**, Edingb. med. Journal 1868. Schmidts Jahrb. 1864. S. 217.
- 175) **Bartens**, Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie. 1878. **XXXIV**, 245.
- 177) **Loeser**, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 1876.
- 178) **Chr. Rasch**, Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie. **LIV**, 745. 1897.

B. Kälte.

- 179) **R. Pictet**, Archives des sciences phys. et naturelles. 3. pér. 1893. **XXX**, 293.
- 180) **Pfeffer**, Pflanzenphysiologie. **II**. 2. Aufl. Leipzig 1904.
- 181) **John Hunter**, Philos. Transaction. **LXV**, Pt. II. 445. London 1775.
- 182) **W. Kochs**, Biolog. Zentralbl. 1890. Nr. 22. — Daselbst 1891. **XI**, 499. — Daselbst 1892. **XII**, 330. — Daselbst 1895. **XV**, 372.
- 183) **Pouchet**, Journal de l'anat. et de la Physiol. 1855. **III**, 1.
- 184) **J. Coleman** u. **G. M'Kendwick**, Journal of Anat. and physiol. **XIX**, 4. 1885.
- 185) **W. Preyer**, Naturwissenschaftliche Tatsachen u. Probleme. Berlin 1880. Anm. S. 292.
- 185) **A. Horvath**, Zentralbl. d. med. Wiss. 1873. 3.
- 187) **W. Müller-Erbach**, Westermanns Monatshefte. Heft 584. Mai 1905.
- 187a) **C. Hess**, Graefe-Saemisch, Handbuch d. ges. Augenheilk. 2. Aufl. L. 92—96. 1905.
- 188) **Molisch**, Untersuchungen über das Erfrieren der Pflanzen. Jena 1897.
- 189) **P. Bachmetjew**, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie. **LXVI**, 521 u. **LXVII**, 528. 1899.
- 190) **R. Höber**, Physikalische Chemie der Zellen und der Gewebe. Leipzig 1905.
- 191) **T. Kodis**, Zentralbl. f. Physiologie. Nr. 12. 1898.
- 192) **L. Sabbatani**, Journal de Physiologie et de Pathologie générale. **III**, 939. 1905.
- 193) **Hamburger**, Osmotischer Druck und Ionenlehre. **I**, 459.
- 194) **A. Rollet**, Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wiss. zu Wien, Math. u. Naturw. Kl. Jahrg. 1852. **XLVI**. II. 65.
- 195) **L. de Crecchio**, (Della morte per freddo). II. Morgagni 1856; 1—10. Ref. Virchow-Hirsch (Recklinghausen) 1856. **I**, 690.
- 195) **H. Fremmert**, Archiv f. klin. Chir. **XXV**. 1880.
- 197) **S. Samuel**, Virchows Archiv. **XLIII**, 552. 1868.
- 198) **Kriege**, Virchows Archiv f. path. Anatomie. 1884. **CXVI**, 64.
- 199) **Menahem Hodara**, Monatshefte f. prakt. Dermatologie 1895. **XXII**, 445.
- 200) **Uschinsky**, Zieglers Beitr. zur path. Anatomie u. z. allg. Path. **XII**, 1893.
- 201) **Fuerst**, Zieglers Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. **XXIV**. 1898.
- 202) **Rischpler**, Zieglers Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Pathol. **XXVIII**. 1900.
- 203) **R. Werner**, Beitr. z. klin. Chir. 1902. 34.
- 204) **Sigm. Stiassny**, Zeitschr. f. Heilkunde (Prag) 1904. Heft 6.
- 205) **F. Marchand**, Der Prozeß der Wundheilung; Deutsche Chirurgie v. **Bergmann-Bruns**. Lief. 16. 1901.

- 205) **H. Hochhaus**, Virchows Archiv. **CLIV**, 1898.
- 207) **Benndorf**, Archiv d. Heilkunde. **VI**, 456. 1865.
- 208) **Kraske**, Zentralblatt f. Chirurgie. 1879. Nr. 12.
- 209) **Rud. Volkmann**, Zieglers Beitr. z. path. Anatomie u. z. allg. Pathol. 1899. **XII**, 272.
- 210) **Zoege v. Manteuffel**, Zentralbl. f. Chirurgie. Nr. 3. 1902.
- 211) **A. Horvath**, Verhandlungen der Würzburger medizin-physisikal. Gesellsch. 1873. **IV**, 12.
- 212) **A. v. Humboldt**, Versuche über die gereizte Muskel- u. Nervenfasern. 1797. **II**, 225.
- 213) **A. D. Waller u. E. W. Reid**, Philosoph. Transact. Roy. Soc. of London. 1887. **CLXXVIII**, 215.
- 214) **H. E. Hering**, Archiv f. die ges. Physiol. 1903. **IC**, 245.
- 215) **B. W. Richardson**, Med. Times and Gaz. 1867. p. 489, 517, 545.
- 216) **Weir-Mitchell**, Amer. Journal of med. science. Jan. 1867. Archives de Physiologie. 1868.
- 217) **M. Rubner**, Biologische Gesetze. Univ.-Programm Marburg u. Archiv f. Hygiene 1900. **XXXVIII**, 120 u. Nr. 109.
- 218) **R. Böhm u. A. Hoffmann**, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacol. 1878. **VIII**, 375.
- 219) **Winternitz**, Archiv f. exper. Path. und Pharmacol. 1893. **XXXIII**, 94.
- 220) **Cl. Bernard**, Leçons sur la physiol. expérimentale. **I**, 183.
- 221) **A. Walther**, Virchows Archiv. 1862. **XXV**, 414. — Zentralblatt f. d. med. Wiss. 1855. S. 395. — Dasselbe 1855. S. 822.
- 222) **B. Beck**, Deutsche Klinik 1858. Nr. 6—8. Ref. Virchow-Hirsch. **II**, 203.
- 223) **G. Wertheim**, Wiener med. Wochenschr. 1870. 19—33.
- 224) **A. Horvath**, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1871. S. 531.
- 225) **Ph. Knoll**, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 1885. **XXXVI**, 305.
- 226) **Cohnstein-Zuntz**, Archiv f. d. gesamte Physiologie. 1888. **LXII**, 303.
- 227) **E. Grawitz**, Zeitschr. f. klin. Medizin. 1892. **XXI**, 459.
- 228) **Fr. Müller**, Münch. med. Wochenschr. 1897. Nr. 49.
- 229) **E. Wertheimer u. E. Meyer**, Archives de Physiol. norm. et pathol. année 21. 1889. p. 447, 748.
- 230) **Friedlaender**, Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. 1897. 383.
- 231) **Reineboth**, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1899. **LXII**, 63.
- 232) **Reineboth u. Kohlhardt**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1900. **LXV**, 192.
- 233) **E. Giese**, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 3. F. 1901. **XXII**, 235.
- 234) **A. Stefani**, Archives italiennes de Biologie. 1895. **XXIV**, 424.
- 235) **G. Anziaux**, Bulletins de l'acad. Roy. des sc. de Belgique. 54. année. 3. sér. 1889. **XVII**, 555.
- 236) **Wilh. Velten**, Archiv f. d. ges. Physiol. 1880. **XXI**, 361.
- 237) **C. Liebermeister**, Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **X**, 89 u. 420.
- 238) — Handbuch der Pathologie und Therapie des Fiebers. Leipzig 1875. S. 240.
- 239) Herzog **Carl Theodor**, Zeitschr. f. Biologie. 1878. **XIV**, 51.
- 240) **C. Voit**, Zeitschrift f. Biol. 1878. **XIV**, 57.
- 241) **M. Rubner**, Archiv f. Hygiene. 1900. **XXXVIII**, 120.
- 242) **G. Bloßfeld**, Henkes Zeitschr. f. Staatsarzneikunde. 1860. **LXXX**, 147.
- 243) **J. J. Reineke**, Deutsches Archiv f. klin. Medizin. 1875. **XVI**, 12.
- 244) **Reinhardt**, Berl. klin. Wochenschrift. 1884. Nr. 34.
- 245) **V. Janssen**, Archiv f. klin. Medizin. 1894. **LIII**, 247.
- 246) **Höche**, Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Med. 1858. **IX**, 44.
- 247) **Fr. Nansen**, In Nacht und Eis. Leipzig 1897.
- 248) **Krajewsky**, Auszug in Henkes Zeitschrift f. Staatsarznei. 1861. **LXXXI**, 362.
- 249) **Dieburg**, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medizin. **XXXVIII**.
- 250) **J. Rosenthal**, Berl. klin. Wochenschr. 1872. Nr. 38.
- 251) **O. Lassar**, Virchows Archiv. **LXXIX**, 168.
- 252) **B. Heidenhain**, Virchows Archiv. 1877. **LXX**, 441.
- 253) **Rosbach**, Berl. klin. Wochenschr. 1882.
- 254) **Dürrck**, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1897. **LVIII**, 368.
- 255) **O. Zillessen**, (Fr. Müller), Über Erkältung als Krankheitsursache. Dissert. Marburg 1879.
- 256) **Pasteur**, Bulletins de l'académie de médec. 1878.

- 257) **K. E. Wagner**, Annales de l'Institut Pasteur. 1890. **IV**, 570.
- 258) **Trapeznikoff**, Annales de l'Institut Pasteur. 1891. **V**, 362.
- 259) **Lode**, Archiv f. Hygiene. 1898. **XXVIII**.
- 260) **G. Lipari**, Il. Morgagni, 1888. Baumgarten, Jahresbericht. 1898. **V**, 54.
- 261) **Platania**, Giorn. internaz. delle science med. Heft 5.
- 262) **Rovighi**, Lavori del congresso di med. int. Roma. 1889. Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie. 1890. **VIII**, 363.
- 263) **Fischl**, Zeitschr. f. Heilkunde. 1897. **XVIII**, 321.
- 264) **Kisskalt**, Archiv f. Hygiene. 1900. **XXXIX**, 142.
- 265) — Münch. med. Wochenschr. 1900. S. 110.
- 266) **E. Rindfleisch**, Elemente der Pathologie. 3. Aufl. Leipzig 1895. S. 235 (Erkältungskrankheiten).
- 267) **v. Fodor**, Zentralbl. f. Bakteriologie. (Orig.) 1895. **XVII**, 225.
- 268) **R. Trommsdorf**, Archiv f. Hygiene. **LVIII**.
- 269) **J. Ruhemann**, Ist Erkältung eine Krankheitsursache und inwiefern? Leipzig, Thieme 1898.
- 270) **Chelmonski**, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1897. **LIX**, 140.

Kapitel III.

Die strahlende Energie als Krankheitsursache.

Von Ludwig Aschoff, Freiburg.

Physikalische Einleitung.

Unter dem Begriff der strahlenden Energie werden alle jene Energieformen, welche in den elektrischen Strahlungen, in den wärmenden, leuchtenden, chemisch wirkenden Ätherschwingungen und schließlich in den Röntgenstrahlen, Kathodenstrahlen und verwandten Strahlungen gegeben sind, zusammengefaßt. Daß alle diese Strahlen sowohl physiologische wie pathologische Einwirkungen auf die belebte Welt ausüben, haben gerade die Untersuchungen der neuesten Zeit in überraschender Weise gezeigt. Doch sind unsere physikalischen Anschauungen zurzeit in einer so gewaltigen revolutionären Umgestaltung begriffen, daß es sehr schwer hält, die Energieformen deren pathologische Wirkungen in diesem Kapitel geschildert werden sollen, genügend scharf zu kennzeichnen.

Die erst allmählich in die biologischen Kreise eindringenden Kenntnisse über das Wesen der verschiedenen Strahlungen wirken auch auf die Forschungsergebnisse betreffs der von ihnen erzeugten Veränderungen im lebenden Organismus zurück. Es handelt sich vorläufig noch um eine sehr stark zersplitterte Detailarbeit, in der sich nur schwer gemeinsame Gesichtspunkte, allgemeine Gesetze pathologischer Wirkungen aufstellen lassen. Am besten bekannt, weil am längsten studiert, sind die Wirkungen der Wärmestrahlen, deren pathologischen Wirkungen daher ein besonderes Kapitel in diesem Handbuch gewidmet worden ist (s. dasselbe). Vor Eintritt in eine Besprechung der übrigen Strahlenwirkungen sei kurz auf den jetzigen Stand der physikalischen Forschungen, soweit deren Kenntnis für unsere Besprechungen von Wichtigkeit ist, hingewiesen (Drude, Wien¹⁾, Richarz²⁾, Thomson³⁾).

Nachdem durch Maxwell und Hertz die Lehre von der Verwandtschaft zwischen elektrischen Strahlen und Lichtstrahlen begründet worden ist, neigt die moderne Physik immer mehr der Anschauung zu, diese Strahlungen in gemeinsamer Weise, und zwar als transversale, elektromagnetische Schwingungen des Äthers zu erklären, welche von den Bewegungen der im Atom gebundenen Elektronen ausgehen. Nach den Forschungen der beiden letzten Dezennien müssen wir uns die Atome als positive und negative elektrische Ladungen (Elektronen) enthaltend denken. Die im Atom gebundenen Elektronen führen um eine mittlere Gleichgewichtslage Schwingungen aus, die, wenn sie hinreichend schnell sind, auch in dem umgebenden Äther Schwingungen erzeugen.

Stoßen die durch Elektronenschwingungen hervorgerufenen elektromagnetischen Schwingungen des Äthers auf andere Körper, so werden diejenigen elektromagnetischen Wellen am stärksten von den gebundenen Elektronen des bestrahlten Körpers absor-

biert, welche mit ihnen im gleichen Takte schwingen, d. h. es werden diejenigen Wellenlängen absorbiert, welche auch die gebundenen Elektronen des bestrahlten Körpers selbst ausstrahlen. Nach neueren physikalischen Untersuchungen besitzen die gebundenen negativen Elektrone Eigenschwingungen, die ungefähr den Wellenlängen ultravioletter Strahlen entsprechen. Dies macht die starke Absorption der ultravioletten Strahlen verständlich. Die freien Elektronen, die außer den gebundenen z. B. in den Metallen existieren und deren Leitfähigkeit bedingen, folgen dagegen mehr oder weniger jeder einstrahlenden Welle. Bei genügender Intensität der Welle können sie aus dem Atom herausgeschleudert, in Freiheit gesetzt werden.

Ob nun die elektromagnetischen Strahlungen einer Strahlungsquelle in einem Körper eine elektrische Erscheinung, eine Erwärmung, eine Lichtreaktion oder einen chemischen Prozeß auslösen, das hängt einmal von der Natur des bestrahlten Körpers, das andere Mal von der Wellenlänge der betreffenden Strahlungsgattung und der Intensität der Strahlungen, welche den Körper treffen, ab, denn nicht alle Strahlungen, die von einer Strahlungsquelle ausgehen, gelangen zu dem bestrahlten Körper. Ein mehr oder weniger großer Teil derselben wird in den Medien, welche die Strahlen bis zu dem Körper passieren müssen, absorbiert.

Nur vom anthropozentrischen Standpunkt aus können wir von leuchtenden Strahlen oder gar von farbigen Lichtstrahlen reden, weil unsere Retina in ihren Stäbchen protoplasmatische Gebilde besitzt, welche durch ihre Erregung seitens kurzwelliger Lichtstrahlen das Gefühl der Lichtempfindung überhaupt hervorrufen, und in ihren Zapfen solche, welche förmlich sensibilisiert für längerwellige Strahlen bei ihrer Erregung die Farbenempfindungen auslösen (v. Kries⁴⁾, Schenck⁵⁾, Czsellitzer⁶⁾, Sivén)). Das für das menschliche Auge sichtbare Spektrum des Sonnenlichtes umfaßt die Strahlen von ca. $400 \mu\mu$ (violette Grenze) bis ca. $800 \mu\mu$ (rote Grenze). Von diesen leuchtenden Strahlen zeigen nach dem gewöhnlichen Sprachgebrauch die nach dem roten Ende des Spektrums zu gelegenen gleichzeitig starke Wärmewirkungen, diejenigen nach dem violetten Ende zu gleichzeitig starke chemische Wirkungen. Außerhalb des sichtbaren Spektrums enthält z. B. das elektrische Bogenlicht noch eine große Menge ultraroter Wärmestrahlen und eine nicht unerhebliche Menge ultravioletter sogenannter chemischer Strahlen.

In dem ultraroten Teil sind durch Rubens Strahlen von $0,06 \text{ mm}$ Wellenlänge beobachtet und berechnet worden. So ist die weite Kluft, welche ursprünglich die Lichtstrahlen von den elektrischen Strahlen trennte, erheblich verkleinert worden, denn die kürzesten an elektrischen Strahlen berechneten Wellen haben nur eine Länge von 6 mm . Umgekehrt hat man die kürzeste Wellenlänge der ultravioletten Strahlen auf $1,4 \cdot 10^{-5} \text{ cm}$ berechnet. Bedenken wir ferner, daß Rubens an den äußersten langwelligen ultraroten Strahlen, den sog. Reststrahlen, Erscheinungen beobachtet hat, die durch Zurückführung auf eine rein elektrische Resonanz ihre einfachste Deutung erfahren, so kommen wir zu dem Resultat, daß es sich bei der strahlenden Energie um einen ungeheuren Komplex verschiedenster Strahlen handelt, die in ihrer Geschwindigkeit gleich (ca. 300000 km in der Sekunde im Äther), nur durch ihre Wellenlänge verschieden sind und welche an dem langwelligen Ende des gesamten Strahlenspektrums begonnen, in die Gebiete der elektrischen Strahlen, der thermischen, optischen und chemischen Strahlen zerlegt werden können. Eine besondere Art sehr kurzer elektromagnetischer Schwingungen des Äthers, die sich vor allem durch ihre Unregelmäßigkeit auszeichnen und mehr als diskontinuierliche Ätherstöße bezeichnet werden müssen, sind die Röntgenstrahlen, welche durch das Aufschlagen negativer Elektronen (der sog. Kathodenstrahlen) auf die Antikathode in den mit verdünnter Luft gefüllten Röntgenröhren entstehen. Dieselben gleichen den kurzwelligen ultravioletten Strahlen, insofern sie wie diese beim Auffallen auf Metallflächen negative Elektrone herauszuschleudern, d. h. Kathodenstrahlen erzeugen und aus neutralen Gasgemischen negative Elektrone in Freiheit setzen und so die Gase leitfähig machen, unterscheiden sich aber von ihnen durch ihre viel geringere Absorptionseigenschaft, deren Ursache physikalisch noch nicht völlig geklärt ist.

In das Gebiet der Röntgenstrahlen gehören auch gewisse Strahlen (die sog. γ -Strahlen), welche von dem Element Radium und verwandten Elementen ausgestrahlt werden.

Eine wichtige Form der Energieumwandlung, welche bei der Bestrahlung beobachtet wird, ist die Röntgenstrahlung, welche bei der Bestrahlung be-

stimmter Körper vor sich geht, ist die sogenannte Fluoreszenz. Auch sie spielt in der Lehre von den Lichteinwirkungen auf den Organismus eine besondere Rolle. Der Physiker versteht unter Fluoreszenz die Fähigkeit eines Körpers, ohne Temperaturerhöhung bei Bestrahlung mit bestimmten Strahlen Lichtstrahlen anderer Qualität ausstrahlen zu können. In der Regel pflegen die bei der Fluoreszenz ausgesandten Strahlen eine größere Wellenlänge zu haben, als die aufgenommenen. So senden die verschiedensten Körper (Bariumcyanür etc.), mit den kurzwelligen ultravioletten Strahlen bestrahlt, langwellige Strahlen des sichtbaren Spektrums aus, d. h. sie leuchten auf. Woran diese fluoreszierende Eigenschaft der Körper geknüpft ist, läßt sich noch nicht mit Sicherheit sagen. Nach neueren Untersuchungen wird sie nur bei solchen Körpern beobachtet, welche von den Physikern als feste Lösungen bezeichnet werden (Nichols⁷⁾).

Verschieden von diesen Energien der elektromagnetischen Transversalschwingungen des Äthers und der Ätherstöße sind jene Energien, die wir in Gestalt der Kathodenstrahlen, Kanalstrahlen, der Strahlen des Radiums, d. h. in den sogenannten korpuskulären Strahlen im letzten Jahrzehnt genauer kennen gelernt haben.

Im Gegensatz zu den bisher besprochenen elektromagnetischen Wellenschwingungen des Äthers handelt es sich bei den Kathodenstrahlen um ein Fortgeschleudertwerden negativer Elektrone.

Die Geschwindigkeit, mit welcher diese negativen Elektrone den Raum verdünnten Gases durchmessen, beträgt $\frac{1}{10} - \frac{1}{3}$ der Lichtgeschwindigkeit. Wo diese Strahlen negativer Elektrone auf Metallflächen treffen, erzeugen sie die Röntgenstrahlen. Bei den Kathodenstrahlen darf man also von Strahlen in dem Sinne sprechen, „wie wir auch von einem Wasserstrahl sprechen, denn, wie schon erwähnt, bestehen die Kathodenstrahlen aus kleinsten mit negativer Elektrizität geladenen und mit großer Geschwindigkeit sich bewegenden Teilchen“ (Himstedt⁸⁾). Die Kanalstrahlen enthalten die positiven Atomione, welche sich in entgegengesetzter Richtung wie die negativen Elektrone bewegen und wenn die Kathode durchlöchert ist, durch diese hindurchgelangen (daher der Name) (Ewers⁹⁾). Die α -Strahlen des Radiums entsprechen in gewissem Sinne den Kanalstrahlen, insofern sie durch spontanen Zerfall eines Atoms freigewordene positive Atomione sind. Die β -Strahlen entsprechen den Kathodenstrahlen.

Letztere erzeugen eine dritte Art von Strahlen, die γ -Strahlen, welche den Röntgenstrahlen verwandt sind und welche überall dort entstehen, wo Kathodenstrahlen, also negative Elektrone mit einer gewissen Geschwindigkeit auf Metall, Glas usw. auftreffen.

Die β -Strahlen des Radiums besitzen eine 3—10mal größere Geschwindigkeit als die Kathodenstrahlen, kommen also der Lichtgeschwindigkeit nahe. Die von ihnen erzeugten γ -Strahlen haben eine viel größere Durchdringungsfähigkeit als die Röntgenstrahlen. Letztere lassen ihre Wirkung noch durch Bleiplatten von 1—2 mm, erstere durch solche von 5—10 cm erkennen (Walter¹⁰⁾).

Auch diese korpuskulären Strahlen vermögen in ähnlicher Weise wie die elektromagnetischen Ätherschwingungen in den von ihnen getroffenen Körpern elektrische, thermische, optische und chemische Energieumwandlungen auszulösen (Rutherford¹¹, Starck¹²).

Ihre Durchdringungsfähigkeit hängt ab von der Dichte des bestrahlten Körpers und der Geschwindigkeit der korpuskulären Strahlen. Je größer das spezifische Gewicht des Körpers ist, je geringer die Geschwindigkeit der Strahlen, um so schwächer die Durchschlagskraft (Thomson³).

Literatur.

- 1) **Drude**, Annalen d. Physik. Folge 14. 1904. IV, 682.
W. Wien, Über Elektronen. Naturforscher-Vers. Meran 1905.
- 2) **F. Richarz**, Neuere Fortschritte auf dem Gebiet der Elektrizität. 2. Aufl. 1902.
- 3) **J. J. Thomson**, Elektrizitätsdurchgang in Gasen. Deutsch v. E. Marx. Leipzig 1905.
- 4) **J. v. Kries**, Nagels Handbuch der Physiol. d. Menschen. 1905. III, 184.
- 5) **F. Schenck**, Sitzg. d. Ges. z. Bef. d. ges. Naturwissensch. Marburg, 14. Novbr. 1905.
- 6) **Crzelltzer**, Arch. f. Anat. u. Phys. 1902. S. 156.
- 7) **E. L. Nichols**, Jahrbuch d. Radioaktivität u. Elektronik. 1905. II, 149.

- 8) **F. Himstedt**, Radioaktivität u. die Konstitution d. Materie. Rektoratsrede. Freiburg. 1906.
 9) **P. Ewers**, Jahrbuch d. Radioaktivität u. Elektronik. 1906. III, 291.
 10) **B. Walter**, Fortschritte auf dem Gebiete d. Röntgenstrahlen. 1906. X, 94.
 11) **E. Rutherford**, Die Radioaktivität. 1907.
 12) **J. Stark**, Zwanglose Abh. aus d. Geb. d. Elektrotherapie u. Radiologie usw. Leipzig. 1904. Heft 1.

A. Die Lichtstrahlen als Krankheitsursache.*)

Die strahlende Energie, welche wir von der Sonne empfangen und in den irdischen Strahlungsquellen sich widerspiegeln lassen, ist die Quelle alles Lebens. Trotz der hohen Bedeutung derselben sind unsere Kenntnisse über ihre physiologische Wirkung auf den pflanzlichen und tierischen Organismus noch bei weitem nicht genügend geklärt. Wir werden aber diese physiologischen Wirkungen berücksichtigen müssen, um die pathologischen zu verstehen, welche nur graduell, nicht prinzipiell, von den physiologischen verschieden sind. Auch wird es sich empfehlen, die verschiedenen Strahlungsgattungen, die langwelligen elektrischen, die mittelwelligen Lichtstrahlen, die kurzstößigen Röntgenstrahlen gesondert zu betrachten.

Bei der Beurteilung der Wirkung der Lichtstrahlen, mit denen wir beginnen wollen, tritt uns sofort die Schwierigkeit entgegen, daß jede Lichtquelle, insbesondere das Sonnenlicht, keine einheitliche Strahlengattung aussendet, sondern ein mehr oder weniger reichhaltiges System von Strahlen, die von dem äußersten Ultrarot bis in das äußerste Ultraviolett reichen können. Die Wirkung der ultraroten Strahlen ist aber oder scheint sehr verschieden von den ultravioletten, und viele Untersuchungen leiden an dem Übelstand, daß die Wirkung der roten oder sogenannten Wärmestralen und diejenigen der violetten oder sogenannten chemischen Strahlen nicht genügend scharf getrennt worden ist oder getrennt untersucht werden konnte. Nur mit Hilfe der spektralen Zerlegung der Strahlenmenge einer Lichtquelle wird man unter Berücksichtigung der verschieden starken Konzentration des Lichtes in den einzelnen Spektralgebieten zu richtigen Schlüssen kommen.

Da das Sonnenlicht zu wenig weit in das ultraviolette Gebiet hineinragt, hat man für die Untersuchung dieser Strahlen das elektrische Bogenlicht bezw. die Metallspektren (Eisen, Magnesium, Kadmium, Zink) mit ihren intensiv chemisch wirksamen Strahlen benutzt. Bei geeigneter Versuchsanordnung gelingt es, ultraviolette Strahlenbündel ganz bestimmter Wellenlängen in ihrer Wirkung auf lebende Organismen zu prüfen (E. Hertel¹⁾, Thiele und Wolf²⁾). Dabei muß noch die verschiedene Energieverteilung in den einzelnen Spektralabschnitten berücksichtigt werden (A. Pflüger³⁾).

Aber diese Methode ist nicht überall durchführbar, und so bleibt in anderen Fällen nichts übrig, als entweder durch gefärbte Gläser bestimmter Strahlengattungen abzufangen, eine Methode, die sich bei nicht genügender spektraler Prüfung der angewandten Gläser als sehr unzuverlässig erwiesen hat, oder in mehr summarischer Weise durch Anwendung von Quarz und anderen Linsen die Wirkung der ultraroten und ultravioletten Strahlen den Glaslinsen gegenüber zu erhöhen, bezw. durch bestimmte Flüssig-

*) Eine eingehende Darstellung der Lichtenergie in ihren physiol. und pathologischen Wirkungen findet sich den Werken von Margaret A. Cleaves „Light Energie“, New York 1904, und L. Freund, Grundriß d. ges. Radiotherapie, Wien 1903, auf die hier besonders hingewiesen sei.

keiten (dest. Wasser, Lösung von doppeltchromsaurem Kali, Kupferoxydammoniak, von schwefelsaurem Chinin und anderen Salzlösungen) bald das ultrarote, bald das rotgelbe, bald das blauviolette oder ultraviolette Gebiet des Spektrums auszuschalten (Busck^{4,5}, Wiesner¹³⁷).

Die verschiedene Wirkung der roten und violetten Strahlen, um sie kurz zu bezeichnen, ist für **die Pflanzenwelt** mehrfach bewiesen. Freilich scheint die frühere Annahme, daß in der Pflanzenwelt gerade die roten Strahlen des Sonnenlichts die chemisch wirksamen sind und daß sie allein die Zerlegung der Kohlensäure mittels des Chlorophyllfarbstoffes bedingen, nicht zuzutreffen.

Vielmehr haben sich zwei Maxima der Kohlensäureassimilation, nämlich eines in rot zwischen B und C und eines in blau bei F nachweisen lassen.

Von vergleichend biologischem Standpunkte aus sind die Versuche Stahls⁶) bemerkenswert, diese beiden Maxima als entwicklungsgeschichtliche Anpassung zu erklären. Das Spektrum des Chlorophyllfarbstoffes zeigt starke Absorption im roten und blauvioletten Teil des Spektrums, sehr geringe in grün und gelb, fast gar keine im äußersten rot und im ultrarot. Da nur absorbierte Strahlen thermische oder chemische Wirkungen ausüben können, so bedarf zunächst die Tatsache, daß die Pflanzen gerade die dunklen Wärmestrahlen durch ihren Farbstoff nicht festhalten, einer Erklärung. Stahl giebt sie dahin, daß bei hohem Sonnenstand und klarer Atmosphäre das Licht überreich an dunklen Wärmestrahlen wird, die Blätter auch von allen Seiten dunkle Wärmestrahlen empfangen, welche bekanntlich durch das in den Pflanzen enthaltene Wasser genügend absorbiert werden, um einen besonderen Absorptionsstoff, der höchstens zu viel absorbieren würde, unnötig zu machen. Bei niedrigem Sonnenstand werden aber die dunklen Wärmestrahlen bis ins sichtbare Rot hinein so stark zerstreut, daß die Pflanzen durch Absorption dieser geringen Mengen keinen großen Nutzen daraus ziehen könnten. Betrachten wir jetzt die übrigen Lichtstrahlen von rot bis violett, so erhalten die Pflanzen diese Strahlen auf zweierlei Wegen, entweder auf direktem Wege oder reflektiert. Bei dem direkten Wege durch die trübe Atmosphäre werden aber die blauvioletten Strahlen stärker zerstreut und die rotgelben treten in den Vordergrund, bei der Reflexion am Himmelsgewölbe erhalten gerade die blauvioletten das Übergewicht. Beiden Strahlengattungen gegenüber treten die grünen Strahlen im Himmelslicht zurück und der gelbgrüne Chlorophyllfarbstoff erweist sich also als die passende Komplementärfarbe und Absorptionsstoff für die beiden wichtigsten konstanten, im diffusen Tageslicht vorhandenen Strahlen.

Die alte Lehre von der ausschlaggebenden Bedeutung der roten Strahlen für die Kohlensäureassimilation ist also stark erschüttert. Dagegen werden wir die sonstigen großen Differenzen in der Wirkung der roten und blauen Strahlen auch heute noch als gültig anerkennen müssen. Das rote Licht bildet das Chlorophyll, das blaue die Blütenfarbe. Das blaue verzögert das Wachstum, bedingt den Heliotropismus der Pflanzen (v. Sachs⁷)), verursacht Wanderung der Chlorophyllkörner, so daß stark bestrahlte Blätter eine dunklere Oberfläche bekommen (Busck⁶)).

Auch die eigenartigen Anpassungen pflanzlicher Organismen an bestimmtfarbiges Licht, z. B. der rotgefärbten, tiefelebenden Algen an das beim Wasserdurchtritt seiner roten Strahlen beraubte Sonnenlicht sei hier kurz erwähnt (Engelmann⁸), Gaidukow¹⁰), Oltmanns¹¹), Pfeffer¹²)).

Wie diese Wirkungen der blauen Strahlen zustande kommen, wissen wir noch nicht. An den Wirkungen selbst wird indes umso weniger zu zweifeln sein, als, wie wir noch sehen werden, die kurzwelligen Strahlen des Lichtes, insbesondere die kurzstößigen Röntgenstrahlen auf den tierischen Organismus in ähnlicher Weise einwirken, wachstumshemmend, bewegungserregend, Pigmentwanderungen auslösend. Die Erfahrung über pathologische Wirkungen der Lichtstrahlen auf die Pflanzen bezieht sich sowohl auf den

Mangel an Licht, auf die Dunkelstarre wie auf die tödlichen Folgen zu starker Belichtung (Jost¹³).

Die allgemein angenommene, das Wachstum verzögernde, förmlich lähmende Wirkung der kurzwelligen Strahlen ist von Hertel¹⁾ in sorgfältiger Weise mit Hilfe des Magnesiumspektrums geprüft worden. Er ließ Strahlen von $250\ \mu\mu$ Wellenlänge auf Blättchen von *Elodea canadensis* auffallen und beobachtete sie bei gleichzeitiger Glühlichtbeleuchtung mit Wasserimmersion. Jedesmal wurde, besonders an den Randpartien, nach 2–3 Minuten Bestrahlung eine deutliche Verlangsamung der Plasmaströmung erzielt, welche sich nach 20 Minuten Bestrahlung nicht wiederherstellte. Sehr bemerkenswert war die entgegengesetzte, man möchte sagen inzitierende Wirkung des von der Glühlampe ausgehenden gelben Lichtes. Je mehr dasselbe abgeblendet wurde, umso schneller erfolgte die lähmende Wirkung der ultravioletten Strahlen. Auch an Oszillarien konnte diese entgegengesetzte Wirkung der gewöhnlichen Glühlampenstrahlen, welche positiv heliotropisch wirkten, und der ultravioletten Strahlen, welche negativ heliotropisch wirkten, festgestellt werden. Braungefärbte Diatomeen zeigten nach 10–30 Sekunden langer Belichtung, grüngefärbte nach 60 Sekunden Aufhören der Bewegungen.

Auf die von dem Autor gegebenen Erklärungen der Wirkungsweise der ultravioletten Strahlen soll später eingegangen werden.

Diese Beobachtungen leiten über zu den **Wirkungen des Lichtes auf die Bakterien**. Die baktericide Wirkung des Lichtes, wenigstens auf pathogene Bakterien, ist eine allgemeine anerkannte Tatsache. Dagegen ist die Frage, welche Strahlen die wirksamsten sind und wie diese wirken, ob durch Zerstörung des Bakterienplasmas oder durch Veränderungen des Nährbodens, sehr verschieden beantwortet worden und noch nicht völlig gelöst.

Schon die ersten Untersucher, Downes und Blunt¹⁵⁾ (1877) haben alle wichtigen in Betracht kommenden Momente, wenn auch mit relativ groben Methoden, experimentell geprüft. Mit Hilfe gefärbter Gläser versuchten sie bereits die einzelnen Strahlengattungen des Spektrums bezüglich ihrer baktericiden Fähigkeiten getrennt zu untersuchen und kamen zu dem Resultat, daß die blauvioletten Strahlen die stärkste Wirkung entfalten. Die nachfolgenden Untersuchungen (Litter. bei Freund¹⁴⁾, Raum²³⁾, Bie^{16/21)}, Dieudonné²⁴⁾, Gotschlich²⁶⁾, Bang²⁵⁾, Busck²²⁾) bestätigten die baktericide Wirkung des Lichtes überhaupt, differierten jedoch stark bezüglich der wirksamsten Strahlengattung. Zum Teil lag das an der großen Differenz der benutzten Lichtquelle, zum Teil an der ungenügenden und ungleichen Versuchsanordnung (unzureichende Ausschaltung bestimmter Strahlen durch gefärbte Gläser, Anwendung verschieden stark resorbierender Glassorten, verschieden stark resorbierender Nährböden, Veränderung der Nährböden selbst unter dem Einfluß des Lichtes usw.). Einen wesentlichen Fortschritt bedeutet die Methode von Ward²⁷⁾, das Quarzspektrum des Sonnenlichtes oder einer elektrischen Bogenlampe auf ein und dieselbe Agarplatte zu werfen, wodurch auch die Wirkung der ultravioletten Strahlen auf verschiedene Bakterienarten bewiesen wurde.

In neuerer Zeit hat man versucht, unter Vermeidung aller Fehlerquellen, entweder durch Absorption eines Quarzspektrums mittels abgestufter Flintglasplatten (Bie¹⁷⁾) oder durch direkte Beleuchtung der Kulturen mit den verschiedenen Abschnitten des Spektrums des Kohlenbogenlichtes (Bang²³⁾) oder des Eisenlichtes (Strebel²⁸⁾) oder des Magnesiumlichtes (Hertel¹⁾) die Maxima der baktericiden Wirkung genau festzustellen. Bie fand die Wirkung der ultravioletten Strahlen zwischen $200\text{--}295\ \mu\mu$ 10–12 mal so groß als die Wirkung des ganzen übrigen Spektrums zwischen 710 und $295\ \mu\mu$. Bang berechnet für das Normalspektrum des Kohlenbogenlichtes zwei Maxima im ultravioletten Teil, von dem das äußere 2–300 mal stärker baktericid wirkt, als das innere, um wenigstens 3–4000 mal stärker als das mittlere Blau des

Spektrums. Um die etwaigen in den Nährböden, in ungleichmäßiger Verteilung usw. gegebenen Fehlerquellen auszuschließen, hat schließlich Hertel die Bakterien im hängenden Tropfen direkt unter der Einwirkung 280 $\mu\mu$ langer ultravioletter Strahlen im Mikroskop mit Wasserimmersion untersucht und nach anfänglicher Beschleunigung sehr bald einen Stillstand der Bewegungen festgestellt.

Die Tötung der Bakterien wurde durch Kulturversuche mit den bestrahlten Tropfen sichergestellt. Die Verminderung der baktericiden Wirkung nach dem längerwelligen Teil des Spektrums trat bei den Versuchen sehr deutlich hervor.

In einer sehr sorgfältigen Arbeit, in welcher alle in Betracht kommenden Fehlerquellen, soweit wie irgend möglich, vermieden wurden, kamen Thiele und Wolf²⁾ auf ganz anderem Wege zu einem ähnlichen Resultat wie Hertel, daß nämlich den Strahlen des Bogenlichtes zwischen 300 $\mu\mu$ und 265 $\mu\mu$ anscheinend entsprechend dem von Rubens und Hagen gemessenen Intensitätsmaximum von 288 $\mu\mu$ des Kohlenbogenlichtes, eine erhebliche baktericide Wirkung innewohnt. Thiele und Wolf betonen vor allem die Notwendigkeit, auch die geringste Erwärmung der Nährflüssigkeit auszuschließen. Die Mehrzahl aller früheren Versuche leiden an diesem Fehler. Sie konnten zeigen, daß durch Erwärmung der Nährflüssigkeit die Wirkung der ultravioletten Strahlen erhöht und die sonst unwirksamen oder nur sehr schwach wirkenden sichtbaren Strahlen wirksam gemacht werden, also eine förmliche Sensibilisierung durch die Wärme für das sichtbare Spektrum stattfindet. In neuester Zeit glaubt Wiesner¹³⁷⁾ unter Anwendung künstlich erzeugter dunkler Wärmestrahlen, bei deren Verwendung eine Temperaturerhöhung der Medien über das Optimum hinaus vermieden wurde, zeigen zu können, daß auch diesem Teil des Spektrums, also der strahlenden Wärme, eine baktericide Kraft zukommt, während die im Brutschrank erzielte gleichhohe Leitungswärme keinen schädlichen Einfluß ausübt. Wiesner geht sogar so weit, auf Grund von Bestrahlungsversuchen mit Quarz-, Steinsalz- und Glaslinsen zu behaupten, daß die ultraroten Strahlen stärker baktericid wirken als die ultravioletten und zwar durch direkte Beeinflussung des Protoplasmas, nicht durch Temperaturerhöhung der Medien. Doch sind die Versuche nicht eindeutig genug, um diese letzten Schlüsse sicherzustellen.

Daß der Nährboden bei der Bestrahlung eine große Rolle spielen kann, hatten schon Downes und Blunt vermutet, aber erst Roux²⁹⁾ zeigte, daß Milzbrandsporen in einer mehrere Stunden belichteten Bouillon sehr schwer oder gar nicht auskeimen, d. h. also der Nährboden eine baktericide Eigenschaft angenommen haben mußte.

Die nachfolgenden Untersuchungen (Ledoux-Lebard³⁰⁾, Gehrke³¹⁾), ergaben widersprechende Resultate, die Bie²⁰⁾ veranlaßten, diese Frage noch einmal einer genaueren experimentellen Prüfung zu unterziehen. Wie Hertel kam er, wenn auch mit anderen Methoden, zu dem gleichen Resultate, daß zwar die Zeit der Abtötung durch den Nährboden beeinflußt werden kann, daß aber die Bakterien auch ohne Mitwirkung des Nährbodens im destillierten Wasser durch die ultravioletten Strahlen direkt getötet werden.

Die unzweifelhaft eintretende antibakterielle Umstimmung bestimmter Nährböden gab Veranlassung zu der Frage, welcher Natur die vom Licht gebildeten baktericiden Stoffe seien und wie überhaupt die Abtötung der Bakterien unter dem Einfluß des Lichtes erklärt werden könne. Schon Roux²⁹⁾ nahm an, daß ein Oxydationsprozeß in der Nährbodensubstanz insbesondere der Kohlenhydrate die baktericiden Substanzen erzeuge und daß der Sauerstoff doch eine wichtige Rolle bei diesem Prozesse spiele, eine Annahme, welche durch Duclauxs³²⁾ Nachweis der Bildung von Ameisensäure in Raulinscher Flüssigkeit eine gewisse Stütze erhielt.

Richardson³³⁾ machte es wahrscheinlich, daß H_2O_2 , welches bei der Belichtung gebildet wird, der Hauptfaktor wäre, was von Dieudonné²⁴⁾ bestätigt, von Thiele und Wolf²⁾ energisch in Abrede gestellt wird. Kruse³⁴⁾ dagegen hält die Entstehung der baktericiden Substanz aus eiweißähnlichen Körpern für wahrscheinlicher, da sie sich in Bouillon- und Peptonlösungen, nicht aber in Zuckerlösungen und Lösungen

von weinsaurem Ammoniak bildeten. Nach Novy und Freer³⁵⁾ bilden sich auch organische Peroxyde, die — wie wir sehen werden — auch bei der Einwirkung des Lichtes auf Protozoen unter dem Einfluß sensibilisierender Farbstoffe als wichtige Faktoren angesehen werden. Daß aber baktericide Substanzen nicht das ausschlaggebende sind, ist oben bereits erwähnt (Hertel, Thiele und Wolf). Das zeigte auch Kruse, da Bakterien in Bouillon belichtet schneller starben, als Bakterien, die nachträglich in belichtete Bouillon eingesetzt wurden. Bei diesen Versuchen muß allerdings berücksichtigt werden, daß beleuchtete Nährböden im Dunkeln ihre baktericiden Kräfte wieder verlieren.

Wie soll aber die Wirkung des Lichtes auf die Bakterien bei Ausschaltung eiweiß- oder kohlenhydrathaltiger Nährböden ohne Bildung einer besonderen baktericiden Substanz erklärt werden? Schon Downes und Blunt hatten experimentell gezeigt, daß zur Abtötung im gewöhnlichen Sonnenlicht der Zutritt von atmosphärischer Luft zu den Bakteriengemischen notwendige Vorbedingung sei. Duclaux³⁶⁾, Roux²⁹⁾, Gaillard³⁷⁾, Tizzoni und Cattani³⁸⁾, Kruse, Dieudonné stützten diese Anschauung durch weitere Versuche. Da jedoch die Beweiskraft derselben durch die entgegenstehenden Betrachtungen von Ledoux, -Lebard³⁹⁾, Buchner³⁹⁾, Kedzior⁴⁰⁾ wesentlich beeinträchtigt war, hat Bie¹⁹⁾ noch einmal diese Frage einer genauen Prüfung unterzogen. Er glaubt durch Benutzung von destilliertem Wasser, durch welches sauerstofffreier Wasserstoff geleitet wurde, die Entstehung von Sauerstoff durch Dekomposition der Untersuchungsmedien völlig ausgeschlossen zu haben. Er kommt zu dem bemerkenswerten, die Differenzen früherer Autoren erklärenden Resultat, daß das Licht die Bakterien töten kann, auch wenn jede Spur von Sauerstoff fehlt und wenn sich während der Belichtung kein neuer Sauerstoff durch Dekomposition chemischer Stoffe bilden kann, daß aber diese vom Sauerstoff unabhängige Wirkung allein den ultravioletten Strahlen zukommt und daß die roten Strahlen zur vollen Wirkung des Sauerstoffs bedürfen. Je weniger chemische Strahlen das Licht enthält, desto mehr scheint demnach die baktericide Wirkung desselben davon abzuhängen, ob der Sauerstoff Zutritt zu den Bakterien hat. Zu ganz gleichen Resultaten kamen Thiele und Wolf²⁾. Bei Anwendung ganz reinen Wasserstoffs fanden sie die baktericide Kraft ultravioletter Strahlen vollkommen erhalten, dagegen blieb die Wirkung der sichtbaren Strahlen selbst bei Erwärmung der Kulturen in reiner Wasserstoffatmosphäre aus. Eine Erklärung dieser Tatsachen versucht Hertel⁴¹⁾ zu geben. Nachdem er im Anschluß an Versuche von v. Tappeiner, auf welche später zurückzukommen sein wird, festgestellt hatte, daß Bakterien durch den Zusatz fluoreszierender Substanzen, welche förmlich als Sensibilisatoren wirken, auch durch langwellige Strahlen in nahezu ebenso kurzer Zeit getötet werden wie durch kurzwellige, vorausgesetzt, daß die fluoreszierende Flüssigkeit die langwelligen Strahlen absorbiert, kommt er zu der Überzeugung, daß erstens alle Strahlen baktericid wirken, wenn sie absorbiert werden, und daß ihre Wirkung auf der Abspaltung von O, bzw. einem katalysatorischen Einfluß auf Sauerstoffumlagerungen beruht. Die an und für sich sehr schwache sauerstoffspaltende Wirkung langwelliger Strahlen wird durch die Gegenwart von Luft in ihrer baktericiden Wirkung irgendwie begünstigt, während die stark sauerstoffspaltenden kurzwelligen Strahlen für sich allein schon die Bakterienkeime töten.

Die widersprechenden Resultate der Untersuchungen über die **Einwirkung des Lichtes auf Hefe- und Schimmelpilze** (Busck⁴²⁾) finden

nach Bie ihre Erklärung in der Verwendung zu schwacher Lichtstrahlen. Bei Benutzung konzentrierten elektrischen Bogenlichtes mit dem Finsen-apparate gelang es Bie⁴³⁾, die verschiedensten Pilze (*Saccharomyces apiculatus*, *Monilia candida*, *Torula*, *Cladosporium*, *Aspergillus niger*) in 5 Minuten bis $1\frac{1}{2}$ Stunden während Beleuchtung zu töten. Die Zeit ist also eine wesentlich größere, als sie von Bie für die Bakterientötung als nötig nachgewiesen wurde. Auch der unbekannte Krankheitskeim der Pocken unterliegt der Wirkung des Lichtes. Finsen und Dreyer⁴⁴⁾ haben die vollständige Vernichtung bei einer 200 Sekunden währenden Bestrahlung mit elektrischer Bogenlampe und Bergkristalllinse nachgewiesen, während eine 30 Minuten währende Bestrahlung mit rotem Licht gar keinen Einfluß hatte.

Aber nicht nur die lebenden Organismen, sondern auch ihre spezifischen Produkte werden vom Licht stark beeinflusst.

Für die einfache letale Dosis des Diphtherietoxins genügt nach Hertel eine Bestrahlung von 5 Minuten im ultravioletten Licht von $280\ \mu$ Wellenlänge, um die damit injizierten Tiere am Leben zu erhalten. Eine Einwirkung auf das Antitoxin vermochte er selbst bei 30 Minuten langer Bestrahlung nicht zu erzielen.

Die Abtötung der Bakterien und die Abschwächung ihrer Giftstoffe durch das Licht legten den Gedanken nahe, daß die heilsame Wirkung des Sonnenlichtes mit auf seiner desinfizierenden Kraft in den bestrahlten Geweben beruht. Die an und für sich sehr geringe Penetrationsfähigkeit der wirksamen ultravioletten Strahlen in das lebende Gewebe, auf die später noch zurückzukommen sein wird, ließen allerdings berechtigten Zweifel zu, wenn auch zunächst die Untersuchungen von Finsen⁴⁵⁾ und Jansen⁴⁶⁾, welche Bakterienkulturen durch Kaninchenohren und Hautstücke hindurch mit Erfolg bestrahlten, Hoffnungen erweckten. Doch handelte es sich bei der natürlichen Desinfektion um Bakterien im lebenden Gewebe. Die widersprechenden Angaben von Nagelschmidt⁴⁷⁾, welcher bei Bestrahlung von tuberkulösem Gewebe und sofortiger Exzision und Übertragung derselben auf Versuchstiere fast stets negative Impffresultate bei positiven Kontrollversuchen erhielt und diejenigen von Klingmüller und Halberstädter⁴⁸⁾, welche nur einen sehr geringen Einfluß des Lichtes auf die Tuberkelbacillen im Gewebe feststellen konnten, veranlaßten Jansen⁴⁹⁾ zu exakterer Prüfung der Frage, wie tief sich im lebenden Gewebe eine desinfizierende Kraft der ultravioletten Strahlen nachweisen ließe. Er kam zu dem Resultat, daß selbst bei einstündiger Bestrahlung mit Finsens Apparate, der durchschnittlichen Sitzungsdauer der Patienten, an Scheiben von frisch exstirpierten tuberkulösen Lymphknoten nur bis zu einer Tiefe von 0,15 mm eine wirkliche Vernichtung des Virus stattfände, daß also die bakterientötende Kraft des Lichtes bei der zu beobachtenden Heilung keine maßgebende Rolle spiele. Die Abtötung der Mikroorganismen muß wohl auf die durch die Belichtung hervorgerufene reaktive Entzündung zurückgeführt werden.

Was für die Wirkung des Lichtes auf die Bakterien gilt, das trifft auch auf die **Protozoen** und niedrigen tierischen Organismen zu. Ich übergehe die physiologischen bei Engelmann⁵⁰⁾, Loeb⁵¹⁾, Verworn⁵²⁾, Rádl⁵³⁾ genauer besprochenen bewegungsauslösenden und bewegungsrichtenden Reize des Lichtes, bei denen nach allgemeiner Angabe der Autoren die blauvioletten Strahlen die ausschlaggebenden sind. Was die pathologische Wirkung des Lichtes anbetrifft, so hat Hertel¹⁾ durch seine Versuche mit

Lichtstrahlen von $280\ \mu\mu$ bei direkter mikroskopischer Untersuchung die stark erregende und schließlich lähmende und tötende Wirkung dieser Strahlen an verschiedenen Paramäcien, Stentor polymorphus, Vorticellen, Cnidarien festgestellt. An vielen Tieren trat unter dem Einfluß der Beleuchtung eine sofortige heftige Kontraktion ein, besonders bei Stentor und an den Tentakeln von Hydra. Bei länger dauernder Belichtung (bis 60 Sekunden) erfolgte der Tod in Kontraktionsstellung. An den absterbenden Tieren zeigten sich deutlich die Vorgänge der Plasmolyse, Zerfall des Protoplasmas unter Ausstoßung heller Tropfen, die in dem umgebenden Medium aufquollen und platzten. Auch an Würmern (Rotatorien, Nematoden, z. B. Rhabditis) können lebhaft Kontraktionsbewegungen bei Belichtung ausgelöst werden. Allmählich hörten alle Bewegungen auf, bei den Rotatorien zunächst am Wimperapparat, dann am Kauapparat, beim Absterben erfolgte eine Streckung der an den Leib fest angezogenen Haftorgane. Bei Rhabditis trat der Tod erst nach 2—3 Minuten langer Bestrahlung ein. Indem Hertel mit äußerst schmalen Lichtbändern arbeitete, konnte er es auch, insbesondere unter Heranziehung größerer Versuchsobjekte wie Larven von Triton taeniatus, wahrscheinlich machen, daß es sich in allen Fällen um direkte lokale Protoplasmawirkungen, nicht um Übertragungen durch ein Nerven- oder sonstiges Reizleitungssystem handelte.

Die Wirkung des Lichtes auf die höheren Metazoen, insbesondere den Menschen, gestaltet sich entsprechend der weitgehenden Differenzierung der Gewebe so kompliziert, daß die biologischen Effekte des Lichtes an den verschiedenen Organsystemen gesondert besprochen werden müssen. Im wesentlichen sind es die überraschenden Resultate Finsens⁴⁵⁾ 54) in therapeutischer Verwendung konzentrierter Lichtstrahlen gewesen, welche eine neue Ära experimenteller Untersuchungen über die biologische Lichtwirkung inaugurieren haben. Daß das Licht und zwar nicht nur die wärmenden Strahlen einen gewaltigen anregenden Einfluß auf die gesamte belebte Natur ausübt, ist ja bekannt genug. Das Altertum wußte die wohltuende Wirkung des Sonnenlichtes in Gestalt der Sonnenbäder, bei denen nicht nur die schweißtreibende Wirkung in Betracht kommt, wohl zu schätzen. Auch später hat man sich immer wieder von dem heilsamen Einfluß des Lichtes überzeugt, doch liegt der Beginn der neuesten Ära der Lichttherapie, bei welcher das Sonnenlicht zum Teil durch das elektrische Licht ersetzt worden ist, nicht viel länger als ein Jahrzehnt zurück. Seitdem spielen sowohl in der Fachmedizin wie in der Naturheilkunde die Lichtbäder wieder eine hervorragende Rolle. Das Altertum hat aber auch die schädlichen Wirkungen des Lichtes wohl gekannt. Ich erwähne nur kurz die auf der Hand liegende Abhängigkeit der Sommersprossenentwicklung von der Belichtung, zu deren Verhütung Celsus⁵⁵⁾ Salben, und zwar gefärbte, empfiehlt. Die Bedeutung des letztgenannten Momentes wird uns klar, wenn wir an die Schutzwirkung gefärbter Schleier denken, von denen später noch die Rede sein soll. Auch der Sonnenbrand, ferner die aufregende und schädliche Wirkung des Lichtes bei gewissen Infektionskrankheiten wird von Caelius Aurelianus⁵⁶⁾ geschildert. Sehe ich zunächst von den Einwirkungen der Lichtstrahlen auf das spezifische Sehorgan der höheren Tiere ab, so war es vor allem die Haut, an welcher immer und immer wieder die „Verbrennung“ durch grelles Sonnenlicht, insbesondere bei gleichzeitiger starker Reflexion auf Schneeflächen (Gletscherbrand) und Wasserflächen betrachtet und studiert

und für welche die Abhängigkeit der „Verbrennung“ von den blauvioletten und ultraviolettten Strahlen in verschiedenster Form bewiesen wurde.

Dieses Erythema solare war trotz mancher Abweichungen von den gewöhnlichen Verbrennungen als ein kalorischer Effekt der Sonnenstrahlen aufgefaßt worden. Doch findet sich schon bei M. J.⁵⁷⁾ 1834 die Notiz: „Man würde sich irren, wenn man die Insolation der Sonnenwärme zuschreiben wollte.“ Allgemein wird Charcot⁵⁸⁾ als derjenige bezeichnet, welcher für die hautreizende Wirkung der Sonnenstrahlen und des elektrischen Lichtes (Erythema photoelectricum) die chemischen Strahlen verantwortlich machte. Doch hat für die Conjunctivalreizungen bereits Foucault den gleichen Gedanken gehabt. Auch die allgemeine Beobachtung der Alpinisten und Nordlandfahrer über das Auftreten des Erythema solare durch starke Besonnung bei eisiger Kälte schien gegen die Wirkung der roten sog. Wärmestrahlen zu sprechen. Nordenskiöld⁵⁹⁾ schreibt: „Der Sonnenschein in der trockenen hellen, unverdünnten Luft rief an der unbedeckten Haut des Gesichtes eine lebhaft Röte und einen brennenden Schmerz hervor, mit großen Brennblasen, welche nach einiger Zeit eintrockneten; dabei löste sich die Oberhaut von der Nase, den Ohren und Wangen in großen Schuppen ab. Dies wiederholte sich mehrmals. Eine ähnliche Einwirkung scheint die brennende Sonne der Tropen nie auszuüben, wenigstens nicht in den nahe dem Meeresniveau liegenden Teilen der Erde“. Und Langley⁶⁰⁾ berichtet über seine Beobachtungen auf dem schneefreien Mount Whitney in Südkalifornien folgendermaßen: Die meisten von uns hatten hier, 11600 Fuß über dem Meere, während wir auf die Instrumente warteten, die Gelegenheit zu beobachten, daß die Insolation im Vergleich zu der im Tale von vollständig anderem Charakter war. In bezug auf mich selbst habe ich den Umstand angedeutet, daß Hände und Gesicht auf dem Wege aufwärts durch die kalte Luft bedeutend mehr gebrannt wurden, als unten in der heißen Wüste. Den Tag nach meiner Ankunft oben auf dem Plateau sahen meine Hände aus, als ob sie in einem wirklichen Feuer verbrannt wären, und mein Gesicht war kaum zu erkennen. Andere litten weniger, alle aber wurden mehr oder weniger verbrannt, trotzdem ihre Haut vorher während wochenlangen Aufenthaltes in der Wüste vollständig gegerbt worden war.“ Bei dem elektrischen Licht, dessen schädliche Wirkungen auf Haut und Augen mehrfach beobachtet wurden, konnte es Maklakoff⁶¹⁾ durch die schützende Wirkung von Schleiern, welche die blauvioletten Strahlen wenig hindurchließen, wahrscheinlich machen, daß gerade die letzteren die entzündungserregenden sind. Umgekehrt zeigen Personen, wie die Bäcker, Heizer, Glasbläser, welche rotglühenden Strahlungsquellen ausgesetzt sind, keine entzündliche Reizung der unbedeckten Haut. Positive experimentelle Beweise wurden jedoch erst von Widmark⁶²⁾ erbracht. Durch Benutzung von Bergkristalllinsen, welche reichlich die ultraviolettten Strahlen eines elektrischen Bogenlichtes hindurchlassen, und durch Absorption der roten Wärmestrahlen mittels fließenden Wassers konnte er zeigen, daß die Entzündungen der Bindehäute des Auges nicht durch die letzteren, sondern nur durch die ersteren hervorgerufen wurden. In anderer Weise, nämlich durch Bestreichung der Haut mit verschiedenartigen Substanzen, darunter Lösungen von Chinin sulfur., welches ultraviolette Strahlen nicht hindurchläßt, und durch Wasserbespülung der Haut, welche den Zutritt der roten Strahlen hindert, konnte Hammer⁶³⁾ für Sonnenlicht und elektrisches Licht zeigen, daß im letzten Falle trotz der kühlenden Wirkung des Wassers die Reizerscheinungen eintreten, das Chinin sulfuricum aber einen deutlichen Schutz gewährt. Das Licht eines Argandbrenners mit rotem Rubinglas, welches fast nur rote Wärmestrahlen enthielt, rief ein intensives Wärmegefühl und vorübergehende Rötung, aber keinen dauernden Reizzustand hervor. Finsen⁶⁴⁾ hat durch folgenden Versuch die Reizwirkung der blauvioletten und ultraviolettten Strahlen bewiesen. Er befestigte eine Quarzlinse sowie ein farbloses und mehrere gefärbte Glasstücke auf seinem Unterarm und setzte denselben 20 Minuten lang dem Lichte einer 80 Ampèrelampe aus. Nachdem die unter dem Einfluß der Wärmestrahlen sofort überall eintretende Wärmerötung geschwunden war, trat nach 12 Stunden eine neue Rötung auf, welche den ganzen bestrahlten Unterarm, auch die mit der Quarzlinse bedeckte Fläche betraf, aber die von den farblosen und gefärbten Glasstücken bedeckt gewesenen Hautpartien freiließ. Auch bei Anwendung konzentrierten Sonnenlichtes trat der gleiche Erfolg ein, nur zeigten hier die durch farbloses und blaugefärbtes Glas hindurchgegangenen blauvioletten Strahlen eine, wenn auch viel schwächere Wirkung,

als die durch die Quarzlinse durchgelassenen ultravioletten Strahlen. Diese Beobachtungen wurden für Finsen Veranlassung, gerade die ultravioletten Strahlen und das an ultravioletten Strahlen besonders reiche elektrische Bogenlicht bei seinen therapeutischen Maßnahmen zu verwenden.

Welche Wirkung besitzt nun die blauviolette und ultraviolette Strahlung auf die Haut? Übereinstimmend geben alle Beobachter die relativ spät, meist erst mehrere Stunden nach der Bestrahlung auftretende Rötung der von den genannten Strahlen betroffenen Gebiete an. Diese verspätete Reaktion steht im Gegensatz zu der sofort eintretenden Rötung bei Anwendung von Wärmestrahlen. An die Rötung schließt sich in den folgenden Tagen eine leichte Verdickung und Trübung und noch später eine kleienförmige Abschülferung an. Nach völliger Abschülferung bleibt eine deutliche Pigmentierung der leicht atrophisch aussehenden Hautstelle zurück. Diese Pigmentierung bleibt viele Monate bestehen, um ganz allmählich zu verschwinden. Doch zeigt auch jetzt noch die bestrahlt gewesene Partie ein besonderes Verhalten, insofern sie bei mechanischen, thermischen oder psychischen Reizen eine schneller und stärker eintretende Rötung zeigt als die umgebende Haut. Um mit dem letztgenannten Phänomen zu beginnen, so glaubt Finsen es auf eine bessere Gefäßversorgung der bestrahlten Partie zwecks besserer Ernährung zur völligen restitutio ad integrum zurückführen zu müssen. Da wir aber später sehen werden, daß die ultravioletten Strahlen gerade durch den Blutfarbstoff resorbiert werden, so ist diese Hyperämie auch als eine Art Schutzwirkung, ähnlich dem roten Glas für die photographische Platte, zu betrachten (Möller⁶⁵). Finsen glaubt, daß die bekannte stärkere Rötung der Haut an den unbedeckten Körperstellen nicht eine Folge der Temperatureinflüsse, sondern eine Folge der Belichtung ist. Daß strahlende Wärme keine Rötung erzeugt, beweisen die Heizer, Bäcker usw. Dagegen vermag die Kälte länger andauernde Rötungen hervorzurufen. Doch trifft das nicht bei schwachen Kältegraden zu. Wohl aber zeigen die Menschen im Winter, besonders in den langen Polarnächten, trotz vielfacher Einwirkung der kalten Luft, eine blassere Farbe, im Sommer dagegen, ganz abgesehen von der stärkeren Pigmentierung, eine stärkere Rötung. Vielfach wird die Kälte bei der Erzeugung der dauernden Hyperämie mitwirken, während die Wärme den entgegengesetzten Effekt ausübt. Allerdings muß bei der Winterblässe auch eine wirkliche Anämie mit in Betracht gezogen werden. Finsen beobachtete diese Hyperämien auch bei Belichtung mit konzentriertem Licht ohne das Zwischenstadium eines Hauterythems. Neben der erhöhten Fähigkeit der Gefäßfüllung scheint der Vorgang der Pigmentierung ein zweiter und noch wichtigerer Schutzfaktor gegen erneute Belichtung zu sein. Mit zunehmender Pigmentierung gewöhnt sich die Haut an das Licht. Unna⁶⁶) hat zuerst die Bedeutung des Pigmentes als Lichtschutz hervorgehoben. Die stärkere Pigmentierung der unbedeckten Körperteile ist auf die Wirkung der blauvioletten und ultravioletten Strahlen des Sonnenlichtes zurückzuführen. Die Einwirkung des Lichtes auf die Pigmentierung, der im gewissen Sinne die Chlorophyllbildung der Pflanzen gleichzustellen ist, läßt sich bereits bei niedrigen Tieren in mannigfaltigen Beispielen nachweisen (Möller). Beim Menschen zeigen Albinos eine besondere Lichtempfindlichkeit der Haut, während nach Bowles⁶⁷) die Sommersprossen einen förmlichen Schutz gegen den Sonnenbrand verleihen, da er beobachten konnte, daß bei verbrannten Bergsteigern die Epheliden kleine eingesunkene

Dellen in der geröteten Gesichtshaut bildeten. Finsen⁶⁴⁾ erzeugte an seinem Arm durch starke Sonnenbelichtung eine starke Pigmentierung, welche nur dort ausblieb, wo er den Arm durch ein breites Band aufgetragener Tusche vor der Belichtung geschützt hatte. Als er nach eingetretener Pigmentierung den Arm von neuem dem Sonnenlicht aussetzte, zeigte die früher geschützte unpigmentierte Zone lebhaftere Reaktion, der übrige pigmentierte Arm nicht. Auch bei den Tieren zeigte sich eine stärkere Empfindlichkeit der ungefärbten Hautstellen gegen das Licht als der gefärbten. So pflegen die meisten Tiere auf dem Rücken dunkler gefärbt zu sein, als am Bauch. Besonders auffällig ist die Beobachtung Weddings⁶⁵⁾ über das Buchweizenexanthem des Rindviehes und der Schafe. Die mit Buchweizen gefütterten Tiere bekommen, sobald sie dem Tageslicht ausgesetzt sind, einen blasenförmigen Ausschlag, welcher bei den im dunklen Stall gehaltenen Tieren nicht auftrat. Es erinnert dieser Befund lebhaft an die pellagrösen Erkrankungen, bei denen wir annehmen müssen, daß ein Giftstoff die Haut förmlich sensibilisiert, so daß sie unter dem Einfluß des Lichtes stärker erkrankt, als eine normale. Es liegt natürlich nahe, die stärkere Pigmentierung der gefärbten Rassen auf die Belichtung zurückzuführen. Diese Frage wird in dem Kapitel der Pigmente noch genauer zu erörtern sein. Die stärkere Entwicklung der Sommersprossen unter dem Einfluß des Lichtes ist ja eine bekannte Erscheinung. In höheren Gebirgsregionen mit starker Besonnung im Winter pflegt die Pigmentierung der Haut in dieser Jahreszeit ihren Höhepunkt zu erreichen (Bowles⁶⁷⁾. Bei graugefärbten Kaninchen, deren Epidermis-Cutis fast pigmentlos war, konnte Grund⁶⁹⁾ nach Rasierung des Rückens und Einwirkung des Tageslichtes nach 6—8 Tagen eine intensive Epithelpigmentierung erzielen. Die schützende Wirkung der Farben ist auch therapeutisch verwandt worden (Braunfärbung der Haut — Bowles, farbige Schleier — Unna, Viel⁷⁰⁾, Maklakoff, Auftragen von Chin. sulfur. — Hammer)).

Wie weit freilich die stärkere Pigmentierung der unbedeckten Körperteile allein als Schutzmittel gegen die chemischen Strahlen zu betrachten ist, wie weit dabei andere Strukturveränderungen der Haut eine Rolle spielen, ist noch nicht entschieden. Doch steht fest, daß Leukodermaflecke besonders empfindlich gegen Licht sind und auch bei Belichtung kein Pigment produzieren (Busck⁷¹⁾). Jedenfalls spielt die Dicke der Epidermis, wie es die weniger pigmentierte Hand- und Sohlenfläche zeigt, auch eine wichtige Rolle (Finsen⁶⁴⁾). Auch handelt es sich nicht nur um die in Chromophoren abgelagerten körnigen Farbstoffe, sondern auch um die diffuse Färbung der Hornschicht (Unna⁶⁶⁾). Die später noch zu erwähnenden Befunde Schläpfers⁷²⁾ über die größere Photoaktivität des Blutes albinotischer Kaninchen im Vergleich zu dem Blut pigmentierter Tiere spricht auch zu Gunsten der Annahme eines Lichtschutzes durch das Pigment. Bei den Tieren beobachten wir aber nicht nur Pigmentvermehrungen, sondern auch Pigmentwanderungen bzw. Wechsel in den Kontraktionszuständen der Chromophoren der Haut. Allerdings sind die Wirkungen des Lichtes bei den einzelnen Tierklassen, ja bei Tierformen ein und derselben Klasse sehr verschieden, insofern bald Kontraktionszustände, bald Ausbreitung der Pigmentzellen, bald direkte Beeinflussung durch den Lichtstrahl, bald indirekte durch die Beleuchtungsintensität oder Färbung des Untergrundes, bald lokale, bald reflektorische Reizung durch das Sehorgan beobachtet wird. Noch komplizierter gestaltet sich die Lösung der Frage, welchen Zweck die Pigmentierung

bei den einzelnen Tieren verfolgt, besser gesagt, welche Funktion ihr zukommt. Die Antwort lautet sehr verschieden, insofern es sich um eine Anpassungserscheinung an die Farbe der Umgebung, um Ausscheidung bestimmter Stoffwechselprodukte, um Mittel zur Wärmeresorption, um lichtperzipierende und reizübertragende Organe und schließlich um Schutzstoffe gegen bestimmte Arten von Lichtstrahlen handeln kann (van Rynbeck⁷³⁾).

Von großem Interesse sind die Versuche von Hertel mit direkter Bestrahlung der großen Chromatophoren verschiedener Cephalopoden. Sowohl ultraviolette, wie blaue und gelbe Strahlen rufen deutliche Ausbreitungen der Zellen mit starker Erregung der Pigmentkörnchen hervor. Während aber die ultravioletten Strahlen sowohl die gelben wie die roten Chromatophoren in Bewegung versetzten, beeinflussen die blauen Strahlen nur die gelben, die gelben nur die roten Zellen, entsprechend den von Hertel an der abpräparierten Haut mit dem Engelmannschen Mikrospektrometer gemessenen Absorptionsbändern der Zellen, deren Maximum für die gelben Zellen bei $440\text{ }\mu\mu$, für die roten bei $550\text{ }\mu\mu$ lag. Die ultravioletten Strahlen wurden zum großen Teil von beiden Zellen ausgelöscht. Hierdurch ist der exakte Beweis für die, man möchte sagen sensibilisierende Bedeutung des Pigmentes für die Aufnahme bestimmter Energie erbracht. Wie diese Energie in der Zelle verarbeitet wird, ob sie auf das Nervensystem übertragen oder in irgend einer Weise für den übrigen Körper unwirksam gemacht wird, läßt Hertel dahingestellt. An dem stark mit Pigmentkörnchen durchsetzten Bauchstrang des Spiculus nudus, der im Gegensatz zu dem pigmentfreien Bauchstrang des Regenwurmes auch durch blaue und helle Strahlen erregt werden kann, ist die Umwandlung der Lichtenergie durch das Pigment in einen Nervenreiz von Hertel beobachtet worden. Auch bestätigt Hertel die schon von Steinach gefundene Tatsache der direkten Lichtreizung des pigmentierten Irisphinkters, wobei ebenfalls dem Pigment die Verarbeitung der Strahlenenergie zufällt.

Für den Menschen ist eine Übertragung der Lichtenergie durch das Hautpigment auf das Nervensystem noch nicht festgestellt.

Soweit die oben angeführten Beobachtungen ein Urteil erlauben, muß die Pigmentablagerung im wesentlichen als ein Schutzmittel gegen die Bestrahlung angesehen werden. Welche Bedeutung den tiefergelegenen Pigmenten der inneren Organe zukommt, wissen wir nicht. Für die stärkere Umhüllung der Hautgefäße wird von Finsen gleichfalls eine schützende Funktion angenommen. Doch hängt die Entscheidung dieser Frage auf das engste mit einer anderen zusammen, wie weit die einzelnen Strahlengattungen in die Tiefe des Körpers einzudringen vermögen. Diese ist wieder mit den pathologischen und therapeutischen Effekten verknüpft, denen wir uns zuwenden müssen.

Neben der Pigmentierung und leichter eintretenden Blutfüllung der bestrahlten Hautpartien, welche mehr einen reaktiven sekundären, eine Art Folgezustand darstellen, wird die Rötung und Trübung der Haut als primärer Effekt der Strahlung bezeichnet. Schon Finsen⁵⁴⁾ hat experimentell am Schwanz der Kaulquappe gezeigt, daß die chemischen Strahlen die klassischen Symptome der Entzündung, Gefäßerweiterung, Stase, Austritt von Plasma, von weißen und roten Blutkörperchen hervorzurufen vermögen. Möller⁶⁵⁾ hat an Warmblütern (Kaninchenohr) genauere histologische Untersuchungen angestellt. Je nach der Intensität der Bestrahlung handelte es sich nur um Auflockerungen der Epidermis mit deutlicher Parakeratose (Erhaltenbleiben der Kerne in der Hornschicht) oder um deutliche Entzündungsprozesse in dem Papillarkörper und selbst der Cutis (ödematöse Quellung der kollagenen Fasern, Fibrinablagerungen, Gefäßerweiterung mit Stase, Hämorrhagien, Leukocytenmigration, vakuoläre Degeneration des Epithels, Blasenbildung durch Trennung der Epitheldecke zwischen Körner- und Hornschicht). Spätere

Untersuchungen von Schenck, Leredde, v. Veress, Zieler¹³⁹⁾, Jansen⁴⁹⁾ haben im wesentlichen die Angaben Möllers bestätigt. Zieler und Jansen haben insbesondere die Wirkung des Finsenlichtes unter Ausschluß aller Wärmewirkung auf Kaninchenhaut festgestellt. Auch hier treten vakuoläre Degenerationen und Nekrose des Epithels, Blasenbildung, Stase, fibrinöse Exsudation an die Oberfläche und in die Gewebsspalten, in den Vordergrund, an welche sich relativ geringe leukocytaire, vorwiegend lymphocytaire Infiltrationen mit Plasmazellenbildungen, schließlich Fibroblastenwucherungen und Gefäßneubildungen, sowie regenerative Prozesse am Epithel anschlossen. Haarbälge und Talgdrüsen gingen ganz zugrunde und wurden vom Epithel aus neugebildet. Wie weit die Bindegewebszellen zugrunde gehen, ist schwer zu sagen. Im ganzen klingen die Prozesse an die Vorgänge bei den Hauttransplantationen an, wo im wesentlichen nur das Gerüstwerk mit seinen Gefäßblücken und Nervenröhren bestehen bleibt, welches erst nachträglich von den Resten erhalten gebliebener Epithelien, Nervenfasern und Bindegewebszellen von der Nachbarschaft aus belebt wird.

In ähnlicher Weise sind für die Cornea und die verschiedenen Gewebe des Auges die schädigenden Wirkungen des Lichtes festgestellt worden (Widmark⁷⁵⁾, Ogneff⁷⁶⁾, Birch-Hirschfeld⁷⁷⁾). Es handelt sich einmal um Auslösung von Wucherungsprozessen an den Epithelien der Cornea und der Linse bei schwacher Beleuchtung mit ultravioletten Strahlen, das andere Mal um körnigen Zerfall der Epithelien und Corneazellen mit Quellung der Fasern, Aufquellung der Linsenfasern, Vakuolisierungen und Chromatinschwund an den Ganglienzellen der Retina, welche nach Entfernung der für ultraviolette Strahlen undurchlässigen Linse bestrahlt worden war.

Auch die Untersuchungen der Lichtbehandlung pathologisch veränderter Gewebe, insbesondere des Lupus vulgaris (Glebowsky, Pilnoff, Mac Leed, Leredde und Pautrier, Schmidt und Marcuse, Wanscher, Doutrelepont, Delbanco und Jansen⁷⁸⁾) lassen erkennen, daß es sich im wesentlichen um eine vakuoläre Degeneration, vor allem der pathologisch gewucherten Zellen mit starker serös-fibrinöser Exsudation und mononukleärer Zellinfiltration handelt, an welche sich granulierende Prozesse und Narbenbildungen anschließen. Die große Empfindlichkeit der Epitheloidzellen im Vergleich zu den normalen Gewebszellen war besonders bemerkenswert: In den abgetöteten Tuberkeln färbten sich auch keine Bacillen mehr. Die Resistenz der von dem tuberkulösen Prozeß verschont gebliebenen kollagenen und elastischen Fasern gegenüber dem Licht wird auch von Delbanco und Jansen betont. Hervorgehoben sei die merkwürdige Tatsache, daß in stark bestrahlten Partien zunächst gar keine Pigmentzellen mehr zu finden waren.

Diese histologisch begründeten destruktiven und entzündungserregenden Eigenschaften der ultravioletten Strahlen erklären nun auch die gelegentlich beobachteten stärkeren, schädlichen Wirkungen des Sonnenlichtes. Daß sich diese Wirkungen in dem Hochgebirge, insbesondere auf Schneefeldern besonders geltend machen, erklärt sich leicht daraus, daß einerseits noch keine starke Absorption der ultravioletten Strahlen durch die Atmosphäre stattgefunden hat, andererseits vom Schnee gerade die kurzwelligen Strahlen zurückgeworfen werden, also auch der Boden eine Quelle schädlicher Strahlung wird (Möller⁶⁵⁾). Bei besonders empfindlichen Menschen wirkt aber das Sonnen- und Tageslicht auch in seinem gewöhnlichen Strahlengehalt, in seltenen Fällen sogar das

Zimmerlicht in der Fensternähe (Veiel) entzündungserregend auf die Haut, mit papulösen, vesikulösen, bullösen Erscheinungen (Eczema solare, Hidroa aestiva). Auch die Schleimhäute des Auges sind an der Entzündung beteiligt. In den Wintermonaten pflegen die Erscheinungen zurückzutreten oder ganz zu schwinden. An Stelle der Blasen bleiben weiße, glatte Narben mit Pigmentsäumen zurück. Auch Teleangiektasien werden beobachtet. Über gleichzeitige Schädigung des Blutes unter dem Bilde der Hämatorporphyrinurie berichtet Linser¹⁴⁴). Daß es sich wirklich um den Einfluß der ultravioletten Strahlen handelt, ist von Möller experimentell an einem Falle von Hidroa aestiva festgestellt worden. Histologisch ergeben sich ganz ähnliche Bilder wie bei den künstlich erzeugten Entzündungen. Noch bemerkenswerter, weil auch bösartiger im Verlauf, ist das Xeroderma pigmentosum, welches im Kindesalter beginnend, durch eine bei jeder Belichtung immer stärker werdende Pigmentierung, Bildung von Teleangiektasien, Hyperkeratose, Rötung ausgezeichnet ist und schließlich in Warzenbildung und Carcinom ausgeht. Zwischen den verschiedenartigen Pigmentflecken und Warzen finden sich auch helle unpigmentierte narbenartige Flecke, welche von einzelnen Autoren als sekundäre Atrophien, von Unna⁷⁹) als primäre Sklerodermie aufgefaßt werden. Dieselbe Affektion wird auch bei Seeleuten, die lange Wind und Wetter ausgesetzt waren, als Carcinom der Seemannshaut beobachtet. Unna erklärt alle Veränderungen als Schutzversuche des Organismus gegen die ultravioletten Strahlen, welche durch das Pigment und die Blutmenge absorbiert werden oder in dem sklerotisierten Gewebe keine angriffsfähige Substanz mehr finden. Während es sich hier um eine angeborene oder langsam im Laufe des Lebens entwickelte primäre Empfindlichkeit der Haut für die ultravioletten Strahlen handelt, gibt es Fälle, in denen die Haut erst unter dem Einfluß von Allgemeininfektionen oder Intoxikationen gegen die blauvioletten und ultravioletten Strahlen empfindlich gemacht wird. So scheint nach der Mehrzahl der Angaben der Variolaprozeß bei rotem Licht durchschnittlich günstiger und ohne stärkerer Eiterung zu verlaufen (Finsen⁵⁴)). Nach Finsens, Reynaults⁸⁰) und Bies⁸¹) Mitteilungen hat die Volksmedizin, welche im Mittelalter in Europa, noch heute in China, Japan und an anderen Orten die Einwicklung der Pockenkranken in rote Tücher fordert oder die Krankenzimmer mit roten Teppichen auszuslagern gebietet, den Anlaß zur Nachprüfung dieser Maßregeln seitens der Schulmedizin gegeben. Eine experimentelle sichere Begründung steht noch aus (Goldmann⁸²), Hay⁸³), Rösler⁸⁴), Gaertner⁸⁵)). Allbekannt sind auch die schädlichen Folgen des Lichtes bei der Pellagra, jener chronischen Maisintoxikation, als deren Produzent nach neueren Untersuchungen von Ceni⁸⁶) verschiedene Schimmelpilze angesehen werden müssen, bei welcher mit jedem Frühling von neuem die Hautentzündungen einsetzen, um im Herbst und Winter abzuklingen oder ganz zu verschwinden. Einige eigenartige pellagraähnliche Erkrankungen unter Lichteinfluß bei Kachexien, chronischem Alkoholismus, progressiver Paralyse werden von Möller erwähnt. Wenn bei der Pellagra von einigen Seiten noch Zweifel an der direkten Beziehung zum Lichte bestehen, so ist für eine eigenartige Erkrankung des Hornviehes, das sogenannte Buchweizenexanthem, der Beweis sicher erbracht. Die im Winter mit Buchweizen gefütterten Rinder und Schafe erkranken im Frühling, wenn sie auf die Weide getrieben werden, an charakteristischen Hautentzündungen und zwar besonders an den unpigmentierten Stellen. Hält

man das Vieh im Stall und schützt man es durch dunklen Anstrich, so bleibt der Ausschlag aus (Wedding⁶⁸), Hammer⁶⁹).

Diese gesteigerte Empfindlichkeit der Haut könnte man sich mit der Ablagerung einer sensibilisierenden Substanz in derselben erklären, welche von den angenommenen Pellagrapilzen aus dem Mais oder im anderen Falle aus dem Buchweizen gebildet worden ist. In der Tat hat Busck⁸⁷) und Koffold einen fluoreszierenden Körper aus dem Buchweizen herstellen können, von dem Busck annimmt, daß er wie noch andere fluoreszierende Substanzen sensibilisatorische Eigenschaften besitzt. Er fühlt sich zu dieser Annahme berechtigt im Hinblick auf die Entdeckung der photodynamischen Substanzen von v. Tappeiner (s. später), welcher fand, daß fluoreszierende Substanzen, z. B. Eosinlösungen lebende Gewebe in einer Weise beeinflussen, daß dieselben unter Einwirkung des gewöhnlichen Sonnenlichtes ähnliche Reaktion aufwiesen, wie sonst bei Belichtung mit ultravioletten Strahlen, also förmlich für langwellige Strahlen sensibilisiert wurden.

Damit kommen wir zu der Frage, wie sich überhaupt die Lichtabsorptionsverhältnisse in der Haut gestalten. Daß nur die von den Zellen absorbierte, in irgend einer Weise veränderte Strahlenenergie eine Wirkung ausüben kann, ist selbstverständlich. Am besten beweisen das die Versuche von Hertel, welcher Bakterien und Paramäcien mit Eosinlösung mischte, die ganz bestimmt langwellige Strahlengattungen absorbierten. Nur diese Strahlen wirkten intensiv auf die Organismen ein, während andere langwellige Strahlen keinen Einfluß ausübten. Welche Strahlen werden nun von der Haut absorbiert? Wenn an und für sich die kurzwelligen Strahlen eine größere Penetrationsfähigkeit besitzen als die langwelligen (s. Einleitung), so kommt doch für die Absorption im lebenden Gewebe die sehr verschiedene Zusammensetzung derselben in Betracht. Übereinstimmend geben alle Autoren (Finsen, Jansen⁸⁸), Busck⁸⁹), Hertel¹⁴)) an, daß die kurzwelligen Strahlen schon in der Epidermis und den obersten Cutisschichten, wahrscheinlich durch die diffusen und körnigen Pigmentstoffe zurückgehalten, insbesondere aber durch das oberflächliche Blutgefäßnetz absorbiert werden. Die Absorptionsbänder des Hämoglobins im Ultraviolett sind von Ritter⁹⁰) nachgewiesen worden. Finsen machte daher, um eine größere Tiefenwirkung bei der Belichtung zu erzielen, das Gewebe durch ein Druckglas mehr oder weniger blutleer. Daß indes chemisch wirksame blauviolette Strahlen auch größere Gewebsdicken durchdringen, geht aus Gadneffs u. a. Versuchen hervor, welche eine Schwärzung chlor- und bromsilberhaltiger Körper in der Tiefe der Haut oder auf der Rückseite des bestrahlten Körpers erhielten (Freund¹⁴)). Busck⁸⁹) wies spektroskopisch nach, daß bei Übereinanderschaltung mehrerer Kaninchenohren erst die blauvioletten, dann die gelben Strahlen ausgeschaltet werden und nur die roten Strahlen hindurchdringen. Auch Hertel¹⁴) konnte an der Kaninchencornea zeigen, daß kurzwellige Strahlen schon von dem Corneagewebe selbst absorbiert, längerwellige Strahlen noch durch die Cornea hindurch auf fluoreszierende Substanzen und Bakterien, welche in die vordere Augenkammer eingebracht worden waren, wirkten.

Nach Jansen⁸⁸) läßt sich in normaler Haut die destruirende Wirkung der ultravioletten Strahlen nur ca. $\frac{1}{2}$ mm in die Tiefe verfolgen, während die auf die Destruktion folgenden reaktiven Prozesse naturgemäß einen

größeren Bereich einnehmen. Krankes Gewebe, z. B. lupöses, läßt eine größere Tiefenwirkung erkennen als normales.

Nach Freund⁹¹⁾ und Kromayer⁹²⁾ werden die ultravioletten Strahlen jenseit 3250 (3288) schon durch einen 0,5 mm dicken Cutislappen vollständig absorbiert. Je reicher eine Lichtquelle an kurzwelligigen Strahlen ist (Dermolampe), um so stärker wird die Oberflächenwirkung sein. Die langwelligeren, tief in das Gewebe eindringenden Strahlen rufen, solange die von ihnen erzeugte Wärme durch Wasserkühlung von der Haut abgeleitet wird, keinen auch nur mikroskopisch nachweisbaren Effekt an der Haut hervor (Jansen). Über die verschiedenen Strahlengattungen des Sonnenlichtes sind von Lenkei¹²⁸⁾ Untersuchungen an menschlichen und tierischen Geweben angestellt worden, welche ergaben, daß bis zu einer Tiefe von 0,5 cm noch ca. der hundertste Teil des auffallenden Lichtes vordringt. 85% desselben sind gelbe und 5% blaue Strahlen. Spuren von blauem Licht dringen durch Haut und darunterliegende Gewebe, wenn sich zwischen ihnen keine Muskelschichten befinden, noch etwas tiefer als 3 cm. Gelbe Strahlen wirken noch 5—6 cm tief auf photographische Platten.

Bei der starken Absorption, welche die ultravioletten und violett-blauen Strahlen des Sonnenlichtes und der gewöhnlichen irdischen Lichtquellen in der Haut und in den Weichteilen erfahren, ist eine **Wirkung derselben auf die inneren Organe** kaum oder doch nur in geringem Maße anzunehmen. Wir wissen über solche direkte Wirkungen nur wenig. In erster Linie steht hier das Gehirn und das verlängerte Mark, deren Funktionen unter dem klinischen Bilde des Sonnenstichs bei greller Sonnenbeleuchtung, besonders in den Tropen, gestört werden können. Nach Möllers⁶⁵⁾ und Schmidts⁹³⁾ experimentellen Untersuchungen kommen hier im wesentlichen die sichtbaren Wärmestrahlen als ursächlicher Faktor in Betracht.

Die öfter ventilierte Frage, wieweit **Zahl und Farbstoffgehalt der roten Blutkörperchen** durch direkte Einwirkungen des Lichtes auf das Blut oder die blutbereitenden Organe beeinflusst werden kann, ist bis jetzt noch unentschieden. Nur für die kurzstößigen tiefdringenden Röntgenstrahlen ist eine solche Wirkung bekannt. Indirekte Einwirkungen des Lichtes auf Blutmenge und Hämoglobingehalt sind vielfach experimentellen Prüfungen unterzogen worden. Oerum¹²⁹⁾ fand, daß Dunkelheit die Blutmenge um 3,3—3,9% im Laufe von 1—2 Monaten beim Kaninchen herabsetzt. Dunkelheit gibt auch eine Verminderung des Gesamthämoglobins. Rotes Licht wirkt ebenso wie Dunkelheit, blaues Licht bewirkt Plethora vera und Vermehrung des Gesamthämoglobins. Welchem Zwecke die Absorption bestimmter Strahlengattungen im sichtbaren und ultravioletten Teil des Spektrums durch das Hämoglobin dient, ist bisher schwer zu sagen. Besonders bemerkenswert ist die von Schläpfer nachgewiesene Photoaktivität des Blutes, welche bei weißen Kaninchen sehr viel lebhafter ist als bei pigmentierten. In welcher Form diese anscheinend aus den absorbierten Lichtstrahlen entstandene Energie auf die vom Blut durchflossenen inneren Organe wirkt, ist noch eine ungelöste Frage.

Fassen wir noch einmal die bisherigen Erfahrungen über die biologischen Lichtwirkungen zusammen, so finden wir, daß die absorbierte strahlende Energie bald anregend, bald lähmend auf

den Stoffwechsel, den Formwechsel und Kraftwechsel der tierischen Zellen wirkt (Jensen⁹⁴)).

Was zunächst den **cellulären Stoffwechsel** betrifft, so ist die assimilatorische Einwirkung besonders der roten Strahlen auf die Pflanzenzellen das bekannteste Beispiel. Für die tierischen Zellen ist ein solcher Einfluß des Lichtes nicht festgestellt. An den roten Blutkörperchen, welche am ersten mit den Chlorophyllkörnern auch in bezug auf chemische Verwandtschaft (Nencki, Marchlewski¹³⁰)) verglichen werden könnten, ist nur eine Erhöhung der sogenannten Photoaktivität (s. später) festgestellt worden (Schläpfer). Bis jetzt können wir für die tierischen Zellen nur einen dissimilatorischen Einfluß des Lichtes beobachten, der sich bei intensiver Beleuchtung in einer schädigenden Wirkung äußert. Dieser besteht in hydropischen Quellungen und schließlich in einer Abtötung der Zellen, welche vielfach, zumal an protoplasmareichen Elementen, unter dem Bilde der Vakuolisierung und der Karyolyse verläuft. Verfettung, Glykogendegeneration, mucinöse oder hyaline Degeneration wurden bei experimentellen Schädigungen der Zellen höherer Tiere nicht gefunden. Die Vakuolisierung wird von Jansen⁸⁸) auf Durchtränkung mit serösem Exsudat zurückgeführt. An den Kornealepithelien bleibt dieselbe aus. Die starke Plasmolyse lichtbeschädigter Protozoen wird von Hertel¹) und Tappeiner¹⁰⁴) geschildert.

Auch die Frage, wie weit der Gesamtstoffwechsel vom Licht durch direkte Strahlenwirkung auf innere Organe oder reflektorisch von der bestrahlten Haut oder den Augen aus oder durch das bestrahlte Blut beeinflusst wird, ist noch nicht gelöst (Freund¹⁴), Jensen⁹⁴), Hasselbach⁹⁹), Pisani¹⁰⁰)).

Die bis jetzt als Hauptbeweis angesehenen Quinckeschen Beobachtungen vermehrten Stoffwechsels überlebenden Gewebes bei Belichtung werden in ihrer Gültigkeit von Hertel¹) angezweifelt.

Sehr bemerkenswert sind die Angaben Hasselbachs¹⁴³) über die stärkere Sauerstoffbindung des Blutes unter dem Einfluß ultravioletter Strahlen.

Die Störungen des **Formwechsels** lassen sich am besten am wachsenden Ei in der Verzögerung und Unterdrückung der Kernteilungsfiguren, in der Wiederverschmelzung von Blastomeren, in der Bildung von mehrkernigen Zellen beobachten (Hertel⁹⁵)). Bei Anwendung schwächer brechbarer Strahlen erzielte O. Schultze¹⁴⁰) keine eindeutigen Resultate. Den lähmenden Wirkungen stehen auch inzitierende gegenüber, z. B. die Verstärkung des Haarwuchses (Finsen⁹⁶), Grund⁹⁷), Jersild⁹⁸)), Verdickung der Epidermis, Vermehrung des Pigmentes, die aber wohl in erster Linie als reaktive Vorgänge auf oft nur minimale, regressive Störungen aufzufassen sind und welche gelegentlich wie bei der Seemannshaut und dem Xeroderma pigmentosum in die unheilvolle Bahn der Krebsbildung einlenken. Leredde u. Pautrier¹⁴⁶) beobachteten an den Larven von *Rana temporaria* wachstumsbeschleunigende Einflüsse der blavioletten Strahlen.

Für die erregende und belebende Wirkung der verschiedenfarbigen Lichtstrahlen und der Lichtstrahlen überhaupt auf den **Kraftwechsel** der tierischen Organismen, auf die Bewegungen niederer Tiere, auf die psychischen Funktionen der höheren Tiere und des Menschen sind mannigfache, wenn auch nicht immer beweiskräftige Beispiele in der Literatur angeführt (Finsen⁵¹), Busck⁴), Bie⁸¹), Freund¹⁴), Hertel¹²⁶), Steinach¹²⁷)). Bezüglich des Einflusses auf den motorischen Apparat und die Reflexerregbarkeit kam Büdinger¹⁴¹) zu negativem Resultat. Am bekanntesten sind die Formverände-

rungen an der Retina, die Wanderung des Sehpurpurs, die Umsetzung in die elektrischen Schwingungen und Lichtempfindungen (Nagel¹⁰⁴). Bewiesen sind ferner positive Einwirkungen auf die pigmentierten glatten Muskelfasern der Iris, das pigmentierte Nervensystem von *Loligo vulgaris* und die Chromatophoren (Steinach¹²⁷, Hertel¹²⁶). Auch die Erhöhung der Photoaktivität des Blutes durch die Belichtung gehört hierher (Schläpfer⁷²).

Bei vielen dieser Beobachtungen sind freilich die einzelnen Strahlengattungen nicht genügend getrennt worden, und so muß die Frage aufgeworfen werden, welches denn eigentlich die wirksamen, bezw. wirksamsten Strahlen sind.

Jensen⁹⁴) hat die Hypothese aufgestellt, daß ursprünglich alle lebenden Organismen rotempfindlich waren, da sie bei der Dichte der Atmosphäre nur die langwelligen Strahlen erhielten. Erst allmählich entwickelte sich die Blauempfindlichkeit, die wir neben der Rotempfindlichkeit bei den Pflanzen feststellen können. Der Sitz der Rotempfindlichkeit sind die Chlorophyllkörner, der Sitz der Blau- bzw. Ultravioletttempfindlichkeit das Protoplasma. Bei den Tieren erlischt die Rotempfindlichkeit oder ist auf die Sehorgane beschränkt, während die Ultravioletttempfindlichkeit des Körpers bei den Protozoen oder der Haut bei manchen Metazoen noch deutlich vorhanden ist, um bei den höheren Tieren mehr und mehr abzunehmen. Diese Hypothese erhält insofern durch neuere Untersuchungen eine Stütze, als Hertel¹²⁶) durch direkte mikroskopische Beobachtung die protoplasmareizende Wirkung der ultravioletten Strahlen an den verschiedensten Organismen festgestellt hat, so daß es scheint, als ob alles lebende Protoplasma für ultraviolette Strahlen, wenn auch in verschiedenem Grade, empfänglich ist. Das hängt, wie Hertel für die Chromatophoren vom *Loligo vulgaris* nachweisen konnte, mit der Absorption der ultravioletten Strahlen durch das Protoplasma zusammen. Für die blauen, gelben und roten Strahlen müssen die Zellen erst durch irgend einen Farbstoff, das Pigment, sozusagen sensibilisiert werden, um die betreffenden Strahlen absorbieren und verarbeiten zu können. Im allgemeinen werden tierische unpigmentierte Zellen durch gelbe oder rote Strahlen wenig beeinflusst, vorausgesetzt, daß die entstehende Wärme abgeleitet wird. Daß es sich bei den biologischen Lichtwirkungen auf die Zellen der Metazoen, z. B. der Chromatophoren, um direkte Protoplasmareizungen und nicht etwa um reflektorische Reizungen handelt, die indes auch vorkommen können, ist von Hertel an atropinisierten Exemplaren von *Loligo vulgaris* gezeigt worden.

Noch schwieriger gestaltet sich die letzte **Frage nach den physikalisch-chemischen Prozessen, welche der biologischen Lichtwirkung zugrunde liegen.** Da muß zunächst vorausgeschickt werden, daß das Licht nicht nur auf lebende Zellen, sondern auch auf die aus den Zellen gewonnenen Fermente in ähnlicher Weise einwirkt. Wie bei den Bakteriengiften, so sind auch bei den Enzymen schädigende Einflüsse, und zwar der blau-violetten Strahlen festgestellt worden, z. B. für das Invertin von Downes und Blunt¹⁵), für das diastatische Ferment in den Pflanzenblättern von Green, für das Chymosin und Chymosinogen von Schmidt-Neelsen¹⁰²), für Trypsin, Labferment, diastatische Enzyme von Hertel¹), auch schädigende Einflüsse des Sonnenlichtes auf Enzyme sind bekannt (Oppenheimer¹⁰³, v. Tappeiner und Jodlbauer¹⁰⁴). Ließen diese Beobachtungen besonders unter Berücksichtigung der aus der anorganischen und organischen Chemie her bekannten Einflüsse des Lichtes auf chemische Prozesse den Schluß zu, daß die Lichtwirkung auf eine Beeinflussung der intracellulären Fermentierungsprozesse zurückgeführt werden müsse, so führte die Entdeckung der photodynamischen Wirkungen fluoreszierender Substanzen durch v. Tappeiner¹⁰⁵) zu neuen Problemen in der Frage der biologischen Lichtwirkung. Die photodynamische Wirkung dieser Substanzen äußert sich dahin, daß sie in Berührung mit lebendem Gewebe das-

selbe für langwellige Strahlen in ähnlicher Weise empfindlich machen, wie es sonst nur für die kurzwelligen Strahlen ist.

Grundlegend sind in dieser Richtung die unter v. Tappeiners Leitung angestellten Versuche von Raab¹⁰⁶), welcher zeigt, daß schwache Lösungen fluoreszierender Substanzen (Acridin, Phenylacridin, Eosin, Chinin), welche im Dunkeln nur eine sehr geringe giftige Wirkung auf Protozoen (Paramäcien) entfalten, so daß die Tiere tagelang am Leben bleiben, bei diffuser Belichtung oder gar im direkten Sonnenlicht ein Absterben der Paramäcien in wenigen Minuten bewirken. Diese Versuche sind von verschiedenster Seite mit den verschiedensten fluoreszierenden Substanzen mit ähnlichem Erfolge wiederholt, und das Absterben der sozusagen sensibilisierten Organismen unter dem Einfluß der längerwelligen Lichtstrahlen von Hertel⁴¹) direkt unter dem Mikroskop beobachtet worden. Von Busck, Jodlbauer und v. Tappeiner¹⁰⁷),¹⁰⁵) sind auf Grund dieser Beobachtungen Versuche der Lichtbehandlung blutparasitärer Krankheiten angestellt worden, doch ließ sich wegen der allgemeinen erhöhten Empfindlichkeit der Gewebe nur dann ein Erfolg erzielen, wenn die Behandlung unmittelbar nach der Infektion eingeleitet wurde, die Zahl der Parasiten also noch gering war. Etwas resistenter als die Protozoen verhielten sich die Bakterien und Fadenpilze, doch ließen sich auch hier deutliche Einflüsse erkennen. [Jodlbauer und v. Tappeiner, Dreyer¹⁰⁸), Hertel⁴¹), Mettler⁷⁴), Huber¹⁰⁹].

Auch die Toxine und Antitoxine (Diphtherie, Tetanus) werden durch fluoreszierende Substanzen und Licht stärker beeinflusst, als durch Licht allein (Jodlbauer, und v. Tappeiner, Huber¹⁰⁹), Flexner¹¹⁰)). Das gleiche gilt für die Enzyme, Komplemente, Precipitine; auch hier werden zerstörende oder schädigende Einwirkungen beobachtet (Jodlbauer, v. Tappeiner, Lichtwitz¹¹¹), Fleischmann¹¹²)). Auch an den Zellen der Metazoen konnte die schädigende Wirkung der fluoreszierenden Substanzen unter dem Einfluß des Lichtes festgestellt werden. (Schädigung des Flimmerepithels des Frosches, Jacobsen¹¹³). Nekrotisierung der mit Eosin injizierten Mäuseohren im Sonnenlicht, Raab¹⁰⁶). Nekrose der Mäusehaut unter dem Einfluß gelbroter Strahlen nach subkutaner Erythrosininjektion, Kolster¹¹⁵). Nekrotisierende und tödliche Einwirkung auf die mit intravenösen Injektionen behandelten Mäuse und Kaninchen, Jodlbauer und Busck. Hämolytische Wirkungen, Sakkaroff und Sachs¹¹⁶), Pfeiffer¹¹⁷). Destruierende Wirkung auf lupöse und bösartige mit Eosin bestrichene Neubildungen, Jesionek und v. Tappeiner¹¹⁸), Neisser und Halberstädter¹¹⁹)).

Die Tatsache, daß viele dieser fluoreszierenden Substanzen gleichzeitig gute Sensibilisatoren für die photographische Platte sind, und die Tatsache, daß chemische unter Lichteinfluß stattfindende Prozesse, wie z. B. die Edersche Reaktion, mit Hilfe fluoreszierender Substanzen, und zwar im Sinne der Beschleunigung beeinflusst werden (Gros¹²⁰), v. Tappeiner und Jodlbauer¹²¹)) legen natürlich den Gedanken nahe, daß es sich auch im lebenden Gewebe um sensibilisatorische Einflüsse der betreffenden Substanzen handelt. Da aber bisher die Natur der Sensibilisierung der photographischen Platte noch keine allgemein akzeptierte Erklärung gefunden hat, so war mit diesem Begriff für das Verständnis der biologischen Strahlenwirkung wenig gewonnen. Die ursprüngliche Meinung von v. Tappeiner, daß die Fluoreszenzwirkung allein ganz unabhängig von sensibilisatorischen Effekten bei der photodynamischen Energieumsetzung in Betracht käme, hat sich nicht aufrecht erhalten lassen, da sich sowohl biologisch wirksame photodynamische Substanzen fanden, welche nur mit Mühe eine Fluoreszenz nachweisen ließen, umgekehrt alle gut sensibilisierenden Substanzen in ihrem bestimmten Lösungsmittel eine gewisse Fluoreszenz besitzen (Michaelis¹²²), Hertel⁴¹)). Die Fluoreszenz ist überhaupt keine für die sensibilisierende Wirkung notwendige Erscheinung, „sondern spielt nur die Rolle eines wichtigen und bequemen Erkennungsmittels dafür, daß ein bestimmter Stoff in einer bestimmten Lösung eine bestimmte Menge strahlender Energie aufzunehmen und zu verarbeiten im-

stande ist“ (Hertel). Die Abhängigkeit der Verarbeitung strahlender Energie seitens der photodynamischen Stoffe von ihren Lösungsbedingungen macht es auch verständlich, daß manche Stoffe wohl die photographische Platte, aber nicht das lebende Gewebe für langwelliges Licht sensibilisieren. Konnte also die Unterscheidung zwischen fluoreszierenden und sensibilisierenden Stoffen nicht aufrecht erhalten werden, so war die Wirkung noch immer nicht erklärt. Daß das Fluoreszenzlicht selbst nicht die schädigende Wirkung ausübt, konnten v. Tappeiner und Jodlbauer durch entsprechende Versuche zeigen. Experimente von Ledoux-Lebard¹²³⁾, nach welchen in vorher belichteten Eosinlösungen ein giftiger Körper entstehen sollte, welcher die Protozoen abtötet, konnte gleichfalls als nicht stichhaltig bezeichnet werden. Die unter dem Lichteinfluß stattfindende Säurebildung in der Eosinlösung erklärt nicht genügend die intensive photodynamische Wirkung der Eosinlösung bei direkter Berührung mit den Paramácien unter dem Einfluß des Lichtes. Dagegen gab die von Ledoux-Lebard gemachte Beobachtung, daß wie bei der Abtötung der Bakterien durch das Licht der Sauerstoff eine große Rolle bei der Wirkung photodynamischer Substanzen zu spielen scheine, sowie die von Straub¹²⁴⁾ experimentell festgestellte Peroxydbildung in den belichteten Eosinmischen und die oxydierende Wirkung derselben Anlaß zur Diskussion der Frage, welchen Einfluß der Sauerstoff überhaupt bei der Lichtwirkung spiele. Nach Hertel¹⁴⁾ kommt allen Strahlen, insbesondere den ultravioletten, eine sauerstoffspaltende Wirkung zu (Sauerstoffentziehung aus dem Nylanderschen Reagenz, aus dem Blut, aus dem lebenden Gewebe, aus dem Wasserstoffsuperoxyd). Ob eine Reduktion oder Oxydation eintritt, hängt ganz davon ab, ob der freierwende Sauerstoff oxydierbare Moleküle findet oder nicht. Von Edlefsen¹²⁵⁾ ist für die reduzierenden Prozesse, welche bei Belichtung fluoreszierender Stoffe gelegentlich beobachtet werden, eine katalytische Zerlegung des Wassers als wahrscheinlich angenommen worden. Mit dem Hinweis auf den Vorgang der Wasserzerlegung schließen auch die zusammenfassenden Beobachtungen von Jodlbauer und v. Tappeiner.¹⁰³⁾ Ob dem Licht eine solche Energie zugesprochen werden kann, steht dahin. Eine volle Klärung dieser Fragen ist noch nicht erreicht. Nur folgende Tatsachen konnten festgestellt werden. Ultraviolette Strahlen vermögen sowohl Bakterien wie Enzyme ohne Zutritt von Sauerstoff in reiner Wasserstoff- und Stickstoffatmosphäre zu schädigen (Bie¹⁹⁾, v. Tappeiner u. Jodlbauer¹⁰⁴⁾, Thiele u. Wolf²⁾). Zusatz von fluoreszierenden Substanzen bedingt keine erhöhte Wirkung. Die sichtbaren Strahlen vermögen nur bei Gegenwart von Sauerstoff zu wirken. Zusatz von photodynamischen Substanzen beschleunigt den Prozeß wesentlich.

Sollten also die Wirkungen der Lichtstrahlen einheitlicher Natur sein, so können die vielfach beobachteten Oxydationsvorgänge, die Peroxydbildung, nur Teilerscheinungen der durch das Licht hervorgerufenen physikalisch-chemischen Prozesse sein, da sie in manchen Fällen fehlen oder doch nicht nachweisbar sind.

Vielleicht sind diese Umlagerungen des Sauerstoffes mit photo-elektrischen Effekten in Vergleich zu setzen, wie sie unter dem Einfluß der Lichtstrahlen, insbesondere der ultravioletten Strahlen und wie wir hier vorwegnehmend erwähnen können, der Röntgenstrahlen und korpuskulären Strahlen an Metallen, Lösungen fluoreszierender Substanzen, Gasen bekannt geworden sind (Thomson). Der photoelektrische Effekt besteht in einem Verlust negativer Elektronen. Dadurch müßten nach Thomson die Stoffe leichter oxydabel werden

d. h. infolge ihrer positiven Ladung imstande sein, sich mit elektronegativen Substanzen, z. B. mit aktivem Sauerstoff, zu verbinden. Auch in Nichtleitern könnte an eine Lockerung und Isolierung negativer Elektronen unter dem Einfluß ultravioletter Strahlen gedacht werden. Diese Betrachtungen führen uns nun zu der interessanten Entdeckung Schläpfers^{72) 131)} über die Photoaktivität der Gewebe, insbesondere des Blutes über. Schläpfer konnte unter geeigneten Versuchsbedingungen den Nachweis erbringen, daß Blut photographisch wirksame Strahlen aussendet. Vorher belichtetes Blut (Blut von Albinos) zeigt stärkere Photoaktivität als anderes Blut. Welche Stoffe sind es nun, an die die Luminiszenz der Zellen geknüpft ist? Eine Klärung dieser Frage war bereits angebahnt durch die Beobachtung von Schultze u. Winterstein¹³²⁾ über das Verhalten des Cholesterins gegen das Licht und von Schwarz¹³³⁾ über die Wirkung der mit den Lichtstrahlen allerdings nicht identischen Radiumstrahlen auf das Lecithin im bebrüteten Hühnerei. In der Nähe der lecithinreichsten Stellen, nämlich dem Dotter, zeigt der Embryo die stärkste Störung. Wurden auch diese Beobachtungen von Schwarz an ganz reinem Lecithin nicht bestätigt, so konnte doch Werner¹³⁶⁾ feststellen, daß durch Bestrahlung des Lecithins eine „Labilisierung“ desselben bedingt wird, welche diese Körper sowohl für Oxydations- wie für Fermentationszersetzung empfindlich macht. Die Lecithine und Terpene sind nun gerade solche Stoffe, welche nach Radziszewsky¹³⁴⁾ bei langsamer Oxydation in alkalischen Medien selbstleuchtend werden. Auf die in den Zellen vorhandenen Lipoide greift nun auch Schläpfer zur Erklärung der Luminiszenz zurück. Sie bilden nach ihm einen wichtigen Faktor in der intracellulären Sauerstoffübertragung (Pütter¹³⁵⁾). Das Licht bringt nach Schläpfer eine nicht genau zu präzisierende Veränderung der Lipoide zustande, wodurch die Oxydationsprozesse wesentlich beschleunigt werden. Der Sauerstoff beherrscht in den Zellen vermittelt eines aktivierenden Prinzips, einer sogenannten Oxydase, die Oxydationsprozesse entsprechend seiner Spannung. Ein Teil seiner Spannung wird dabei zur Überwindung des Spaltungswiderstandes der in Frage kommenden Brennstoffe, die einer zunehmenden Spaltung immer größer werdenden Widerstand entgegensetzen, benutzt. Das Licht vermag die Sauerstoffspannung im gewissen Sinne zu ersetzen, indem es auf chemischem (photoelektrischem?) Wege eine der Oxydation ähnliche Spaltung besonders der Lipoidsubstanz hervorruft, welche die biologische Bedeutung des Lichtes insolviiert, indem eine stärkere Oxydation durch Erniedrigung der Spaltungswiderstände entsteht. So würde sich auch die verschiedene Wirkung der ultravioletten und der rotgelben Strahlen erklären. Erstere wirken sehr intensiv auf die Lipoide und bedingen so eine überstarke intracelluläre Oxydation ohne starke Sauerstoffspannung durch Sauerstoffzufuhr. Letztere wirken sehr schwach und bedürfen der Mithilfe starker Sauerstoffspannung.

Die Photoaktivität der Gewebe wird von Schläpfer auf die Lipoidveränderung zurückgeführt. Die von den veränderten Lipoidsubstanzen ausgehenden Strahlen sind sehr verschiedener Art, indem sie bald mehr auf die Oxydationsprozesse in den lebenden Zellen einwirken (vorwiegende Bioaktivität), bald mehr auf die photographische Platte (Photoaktivität). In ähnlichem Sinne wird die durch Radiumbestrahlung, durch Injektion bestrahlten Lecithins usw. bedingte Photoaktivität der Gewebe erklärt (s. später bei Radiumstrahlen Werner¹³⁶⁾). Auf die Bedeutung, welche die unter dem Einfluß des Lichtes bei gleichzeitigem Sauerstoffzutritt stattfindende beschleunigte

Oxydation der in den Nahrungsmitteln vorkommenden Fette (Ranzigwerden der Milchfette, der Butter) für die Hygiene besitzt, haben Ritsert, Jensen, Römer u. Much¹⁴⁵⁾ hingewiesen.

Das Licht wirkt also durch Labilisierung lipoider Substanzen, die in allen Protoplasmaarten vorhanden sind, beschleunigend auf die Oxydationsprozesse ein und bedingt durch die von den lipoiden Substanzen ausgehenden Strahlenwirkungen neue Beeinflussungen fermentativer Prozesse. Ob diese Beeinflussungen stets im Sinne einer Labilisierung spaltungsfähiger Substanzen des Protoplasmas verlaufen oder ob auch die spaltenden Stoffe selbst, die Fermente innerhalb der Zellen verändert werden, wie es außerhalb der Zellen geschieht, steht noch dahin. Den photodynamischen Substanzen würde durch die Peroxydbildung im wesentlichen die Rolle der Sauerstoffspannungserhöher zuzuschreiben sein.

Unzweifelhaft kommt den ultravioletten Strahlen der größte Einfluß auf die chemische Umsetzung zu, denn nach Hertel wirken diese Strahlen auf das Protoplasma verschiedenster Provenienz, in dem aber stets Lipaide vorhanden sind. Bemerkenswert ist, daß bei manchen Pigmenten lipoide Grundsubstanzen nachgewiesen sind. Für die Energieumsetzung der roten und gelben Strahlen bedient sich die Natur gefärbter Lipaide.

Da die in den Zellen durch das Licht hervorgerufenen Veränderungen nicht sofort sichtbar werden, sondern der protoplasmatische Aufbau erst durch die Beschleunigung der weitergehenden Oxydation und durch die in den Zellen auftretenden Strahlen, welche wieder auf andere Zellbestandteile wirken können, gestört wird, findet auch die Latenzperiode, die bei der biologischen Strahlenwirkung beobachtet wird, eine gewisse Erklärung.

Wie verhält sich schließlich die biologische Wirkung der Strahlen zu der thermischen? Rieder hat schon hervorgehoben, daß es eine scharfe Trennung nicht gibt und der Physiker vermag auch keine Grenze zu ziehen. Schläpfer glaubt, daß den langwelligen Strahlen eine intermolekuläre, den kurzwelligen eine intramolekuläre Wirkung zukomme. Die erstere äußere sich in thermischen, die letztere in chemischen Vorgängen. Das mag insofern richtig sein, als, wie oben gesagt, den kurzwelligen Strahlen ein besonders kräftiger photoelektrischer Effekt zukommt. Aber dieser ist nicht nur von der Strahlengattung, sondern auch von der Natur des bestrahlten Körpers abhängig und manche Körper, wie bestimmte Metalle, reagieren gerade auf gelbe und rote Strahlen. Wahrscheinlich kommt allen Strahlen ein von der Absorption durch den betreffenden Körper abhängiger thermischer Effekt zu, mit dem ein chemischer im Sinne der Ionisierung oder lichtelektrischen Zerstreuung verbunden sein kann. Für viele Körper besitzen gerade die kurzwelligen Strahlen eine besonders starke elektrische Einwirkung. Diese erleichtern wieder den Eintritt chemischer Prozesse oder beschleunigen vorhandene. So wäre die biologische Wirkung der blauvioletten Strahlen, wie oben gesagt, als katalysatorische am ehesten zu begreifen. Bei der Schwierigkeit der Materie sind wir von einem vollen Verständnis der Prozesse heute noch weit entfernt. Nur möchte ich nicht versäumen, auf die große Ähnlichkeit der Wirkung hinzuweisen, welche die hypertonen Salzlösungen bei der Parthenogenese und der Entwicklungshemmung der Eier von Plutei ausüben. Auch hier kommt Loeb¹³⁸⁾ zu dem Resultat, daß es sich um katalysatorische Effekte, besonders auf die Oxydationsprozesse handle, welche in einem Falle fördernd, im andern hemmend auf den Kernteilungsprozeß einwirken.

Literatur.

- 1) **E. Hertel**, Ztschr. f. allg. Phys. 1904. **IV**, 1.
- 2) **H. Thiele** u. **K. Wolf**, Arch. f. Hyg. 1905. **LVII**, 29.
- 3) **A. Pflüger**, Annalen d. Physik. 1904. **XIII**, 890.
- 4) **G. Busck**, Mitteilungen a. Finsens mediz. Lichtinstitut. 1904. **VIII**, 39.
- 5) — Ebenda 1905. **X**, 1.
- 6) **E. Stahl**, Naturwissenschaftliche Wochenschrift. 1905. N. F. Bd. V. Nr. 19.
- 7) **v. Sachs**, Arbeiten aus dem botanischen Institut zu Würzburg. 1887. **III**, 387.
- 8) **G. Busck**, Mitteil. aus Finsens med. Lichtinst. 1904. **VIII**, 51.
- 9) **Ph. W. Engelmann**, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1902. Phys. Abt. S. 333.
- 10) **Gaidukow**, Abh. d. kgl. preuß. Akad. d. Wissensch. 1902.
— Bericht der deutschen botan. Gesellsch. 1903. **XXI**, 484.
- 11) **Oltmanns**, Morphol. u. Biol. d. Algen. 1905. **II**, 190 u. 220.
- 12) **Pfeffer**, Pflanzenphysiologie. 1904. **II**.
- 13) **L. Jost**, Vorlesungen über Pflanzenphysiologie. 1904.
- 14) **L. Freund**, Grundriß d. gesamten Radiotherapie. Berlin 1903. S. 318.
- 15) **Downes** u. **Blunt**, Proceedings of the Royal Society of London. 6. Dezember 1877.
XXVI, 488.
— ebenda, 19. Dezbr. 1878. **XXVIII**, 199.
- 16) **V. Bie**, Mitteil. aus Finsens med. Lichtinstitut. 1904. **VII**, 41.
- 17) — ebenda, S. 65.
- 18) — ebenda, S. 78.
- 19) — ebenda 1905. **IX**, 5.
- 20) — ebenda, S. 75.
- 21) — ebenda, S. 147.
- 22) **G. Busck**, Mitteil. aus Finsens med. Lichtinstitut. 1904. **VIII**, 79.
- 23) **J. Raum**, Zeitschr. f. Hygiene. 1889. **VI**, 312.
- 24) **Dieudonné**, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. 1905. **IX**, 412.
- 25) **S. Bang**, Mitteil. aus Finsens med. Lichtinstitut. 1905. **IX**, 164.
- 26) **E. Gottschlich**, Handbuch der pathol. Mikroorganismen. 1904. **IV**. Kolle-Wassermann. S. 195.
- 27) **M. Ward**, Proceedings of the Royal Society of London. 1894. **LIII—LIV**.
- 28) **Strebel**, Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 69.
- 29) **Roux**, Annales de l'Institut Pasteur. 1887. **I**, 445.
- 30) **Ledoux-Lebard**, Archives de médecine expériment. 1893. **V**, 779.
- 31) **Gehrke**, Inaug.-Diss. Greifswald 1895.
- 32) **Duclaux**, Annales de l'Institut Pasteur 1892. **VI**, 593.
- 33) **Richardson**, Transaction of the chem. society 1893. Ref. in d. Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. **XXVI**, Abt. 4, 823.
- 34) **Kruse**, Zeitschrift f. Hygiene. **XIX**, 313.
- 35) **Novy** u. **Freer**, Zentralbl. f. Bakt. 1902. Abt. I. **XXXI**, 299.
- 36) **Duclaux**, Annales de l'Institut Pasteur. 1887. **I**, 145.
- 37) **Gaillard**, Thèse de Lyon. 1888. No. 396.
- 38) **Tizzoni** u. **Cattani**, Archiv f. experiment. Path. u. Pharm. 1890. **XXVIII**, 59.
- 39) **Buchner**, Zentralbl. f. Bakt. **XI**, 181.
— ebenda, **XII**, 217.
— Archiv f. Hygiene. 1893. **XVII**, 179.
- 40) **Kedzior**, Archiv f. Hygiene. 1899. **XXXVI**, 323.
- 41) **E. Hertel**, Zeitschr. f. allg. Phys. 1905. **V**, 95.
- 42) **G. Busck**, Mitteil. a. Finsens med. Lichtinstitut. 1904. **VIII**, 117.
- 43) **V. Bie**, Mitteil. a. Finsens med. Lichtinstitut. 1900. **I**, 78.
- 44) **R. Finsen** u. **G. Dreyer**, Mitteil. aus Finsens med. Lichtinstitut. 1903. **III**. S. 72.
- 45) **N. R. Finsen**, Über die Anwendung von konzentrierten chemischen Lichtstrahlen in der Medizin. Leipzig 1899.
- 46) **H. Jansen**, Mitteil. aus Finsens med. Lichtinstitut. 1903. **IV**, 127.
- 47) **Nagelschmidt**, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1902. **LXIII**, 335.
- 48) **Klingmüller** u. **Halberstädter**, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 14.
- 49) **H. Jansen**, Zieglers Beitr. 1907. **XLI**. 277.
- 50) **Engelmann**, Pflügers Arch. **XXIX**, 387 u. **XXX**, 95.

- 51) **J. Loeb**, Der Heliotropismus d. Tiere und seine Übereinstimmung mit dem Heliotropismus d. Pflanzen. Würzburg 1890.
— Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906.
- 52) **M. Verworn**, Allg. Physiologie. 1901. 3. Aufl. S. 458.
- 53) **E. Rädli**, Untersuchungen über den Phototropismus der Tiere. Leipzig 1903.
- 54) **Niels R. Finsen**, Bedeutung der chem. Strahlen des Lichtes f. Med. u. Biologie. Leipzig 1899. Vogel.
- 55) **Celsus**, De re medicina ed. Scheller 1896. I, 60 u. II, 162.
- 55) **Caelius Aurelianus**, De morbis acutis. 1722. ed. Amman. Lb. I. cap. IX.
- 57) **M. J.**, Beiträge z. prakt. Heilkde. von Clarus u. Radius zitiert nach Hammer⁶³). 1834. I, 55.
- 58) **Charcot**, C. r. d. l. Soc. d. biologie. 1859. p. 63. Zit. nach Möller⁶⁵).
- 59) **Nordenskiöld**, Den andre Dicksonde expedition till Grönland. Stockholm 1885. p. 215. Zit. nach Möller⁶⁵)
- 60) **S. P. Langley**, Researches on solar heat and its absorption by the earth's atmosphere. 1884. Washington. p. 40. Zit. nach Möller⁶⁵)
- 61) **Maklakoff**, Archives d'ophthalmologie. 1889. IX, 97.
- 62) **Widmark**, Skand. Archiv f. Phys. 1889. I, 264; 1892, III, 14 u. 1893, IV, 281.
- 63) **Hammer**, Über d. Einfluß des Lichtes auf die Haut. Stuttgart, Enke 1891.
- 64) **N. R. Finsen**, Mitteil. aus Finsens med. Lichtinstitut. 1900. I, 8.
- 65) **M. Möller**, Bibliothek medica. 1900. II, Heft 8.
- 66) **Unna**, Monatsschr. f. prakt. Dermat. 1885. IV, 277.
- 67) **R. L. Bowles**, Monatsschr. f. prakt. Dermat. XVIII, 16.
- 68) **Wedding**, Verh. der Berl. Gesellsch. f. Anthropol. 1887. XIX, 67.
- 69) **G. Grund**, Zieglers Beiträge. 1905. Suppl. VII. S. 294.
- 70) **Th. Veiel**, Vierteljahrsschr. f. Dermat. u. Syph. 1887. XIX, 1113.
- 71) **G. Busck**, Mitteil. aus Finsens med. Lichtinstitut. 1906. X, 29.
- 72) **V. Schläpfer**, Pflügers Arch. 1905. CVIII, 537.
- 73) **S. van Rynbeck**, Ergebn. d. Phys. 1906. V, 347.
- 74) **E. Mettler**, Archiv f. Hygiene. 1905. LIII, 79.
- 75) **Widmark**, Skand. Archiv f. Phys. 1889. I, 264.
- 76) **Ogneff**, Pflügers Archiv. 1896. LXIII, 209.
- 77) **Birch-Hirschfeld**, Archiv f. Ophthalm. 1904. LVIII, 469. (Literatur).
- 78) **Delbanco** u. **Jensen**, Archiv f. Dermat. u. Syphil. 1907. LXXXIII.
- 79) **Unna**, Orth's Lehrbuch d. spez. path. Anat. 1894. S. 725.
- 80) **J. Reynault**, Blätter f. klin. Hydrotherapie. 1903. XIII, 221.
- 81) **V. Bie**, Die Anwendung des Lichtes in der Medizin. Wiesbaden 1905. Bergmann.
S. 23.
- 82) **H. Goldmann**, Wiener kl. Wochenschr. 1904. S. 971.
- 83) **Hay**, Wiener klin. Wochenschr. 1904. S. 1015.
- 84) **K. Rösler**, Blätter f. klin. Balneotherapie. 1904. S. 279.
- 85) **Gaertner**, ebenda 1904. S. 68.
- 85) **C. Ceni**, Zieglers Beiträge. XXXV, 525; XXXVII, 578; XXXIX, 131, 431.
- 87) **G. Busck**, Mitteil. aus Finsens Lichtinstitut. 1905. IX, 192.
- 88) **H. Jansen**, ebenda 1903. IV, 37.
- 89) **G. Busck**, ebenda 1903. IV, 29.
— ebenda 1906. X, 23.
- 90) **Ritter**, Inaug.-Diss. Rostock. 1904.
- 91) **L. Freund**, Arch. f. Dermat. 1901. LVIII, 3.
- 92) **Kromayer**, Dermatolog. Zeitschr. 1903. X, 1.
- 93) **P. Schmidt**, Archiv f. Hygiene. 1903. XLVII, 252.
- 94) **P. Jensen**, Verh. d. Ges. deutscher Naturforscher u. Ärzte. Cassel 1904. I, 240.
- 95) **E. Hertel**, Zeitschr. f. allg. Phys. 1905. V, 535.
- 95) **N. R. Finsen**, Mitteil. 1900. I, 21.
- 97) **G. Grund**, Verhandl. des Kongresses f. innere Med. 1905. XXII, 151.
- 98) **O. Jersild**, Mitteil. a. Finsens med. Lichtinstitut. 1900. I, 113.
- 99) **Hasselbach**, Skand. Arch. f. Phys. 1905. XVII, 431.
- 100) **R. Pisani**, Klin. therap. Wochenschr. 1903. Nr. 51.
- 101) **W. Nagel**, Handbuch d. Physiol. d. Menschen. 1905. III, 91.
- 102) **S. Schmidt-Neelsen**, Mitteil. aus Finsens med. Lichtinstitut. 1905. IX, 199.

- 103) C. Oppenheimer, Die Fermente u. ihre Wirkungen. Leipzig 1903. Vogel. S. 36.
- 104) H. v. Tappeiner u. A. Jodlbauer, Die sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Substanzen etc. Leipzig 1907.
- 105) H. v. Tappeiner, Münch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 1.
- 106) O. Raab, Zeitschr. f. Biologie. 1900. XXXIX, 524.
- 107) Jodlbauer u. G. Busck, Arch. intern. d. Pharmacod. et de Thérapie. 1905. XV, 263.
- 108) G. Dreyer, Mitteil. aus Finsens med. Lichtinstitut 1904. VII, 132.
- 109) G. Huber, Archiv f. Hygiene. 1905. LIV, 53.
- 110) S. Flexner, Journal of experimental med. 1906. VIII, 1.
- 111) Lichtwitz, Münch. med. Wochenschr. 1904. 1589.
- 112) Fleischmann, ebenda 1905. 693.
- 113) R. Jacobsen, Zeitschrift f. Biologie. 1901. XLI, 444.
- 114) H. Salvendi, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1905. LXXXVII, 356.
- 115) Kolster, Mitteil. aus Finsens med. Lichtinstitut. 1905. X, 50.
- 116) Sackaroff u. Sachs, Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 7.
- 117) H. Pfeiffer, Wiener klin. Wochenschr. 1905.
- 118) A. Jesionek u. H. v. Tappeiner, Münch. med. Wochenschr. 1903. S. 2042.
— — Deutsches Arch. f. klin. Med. 1905. LXXXII, 217.
- 119) Neisser u. Halberstädter, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 8.
- 120) O. Gros, Zeitschrift f. physik. Chemie. XXXVII, 158.
- 121) H. v. Tappeiner u. A. Jodlbauer, Chem. Berichte. 1905. XXXVIII, 2602.
- 122) L. Michaelis, Biochem. Zentralbl. 1905. Nr. 6. IV, 173.
- 123) Ledoux-Lebard, Annales de l'Institut Pasteur. 1902. XVI, 387.
- 124) W. Straub, Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 25. S. 1093.
— Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. 1904. LI, 383.
- 125) Edlefsen, Münch. med. Wochenschr. 1906. S. 335.
- 126) E. Hertel, Zeitschr. f. allg. Phys. 1906. VI, 44.
- 127) Steinach, Zentralbl. f. Phys. 1891. V, 362.
— Pflügers Arch. 1892. LII, 495.
— ebenda 1901. LXXXVII, 38.
- 128) S. Lenkei, Zeitschr. f. phys. u. diätät. Ther. 1906. X, 539.
- 129) H. P. T. Oerum, Pflügers Arch. 1906. CXIV, 1.
- 130) L. Marchlewski, Berichte d. deutschen botanischen Ges. 1906. XXIV, 146.
- 131) V. Schläpfer, Arch. f. d. ges. Phys. 1906. CXIV, 301.
- 132) Schulze u. Winterstein, Zeitschr. f. phys. Chemie. XLIII, 316.
- 133) Schwarz, Arch. f. d. ges. Phys. 1903. C, 532.
- 134) Radziszewski, Liebigs Annalen d. Chemie. 1880. CCIII, 305.
- 135) A. Pütter, Zeitschr. f. allg. Phys. 1905. V, 566.
- 136) Werner, Münch. med. Wochenschr. 1905. S. 11.
- 137) R. Wiesner, Archiv f. Hygiene. 1907. LXI. (S.-A.)
- 138) J. Loeb, Untersuchungen über künstliche Parthenogenese. Leipzig 1906.
- 139) K. Zieler, Dermat. Zeitschr. 1905. XIII, 1.
- 140) O. Schultze, Sitz. d. Akad. d. Wissensch. zu Berlin. 1905. II. 917.
- 141) Th. Büdinger, Zeitschr. f. physik. u. diät. Therapie. 1903. VI. 272.
- 142) V. O. Sivéén, Skand. Archiv f. Phys. 1905. XVII, 306.
- 143) K. A. Hasselbach, Festschrift f. Olof Hammarsten. V. Upsala 1906.
- 144) P. Linser, Archiv f. Derm. u. Syph. 1906. LXXIX—LXXX. (S. A.)
- 145) Römer u. Much, Sitzber. d. Ges. z. Beh. d. ges. Naturwissensch. Marburg 1906. Juli.
- 146) Leredde u. Pautrier, Photothérapie, Photobiologie. Paris 1903.

B. Die Röntgen- und Radiumstrahlen als Krankheitsursache.

Die Tatsache, daß die Röntgenstrahlen und die korpuskulären Strahlen in ihrer Wirkung viel gemeinschaftliches haben, und der Umstand, daß das Radium neben seinen α - und β -Strahlen auch Röntgenstrahlen aussendet und daß die β -Strahlen wie die Kathodenstrahlen beim Auftreffen auf geeignete Substanzen Röntgenstrahlen erzeugen, lassen es berechtigt erscheinen, diese

Gruppen von Strahlen in ihrer biologischen Wirkung hier gemeinsam zu besprechen.

Für die **Pflanzenwelt** liegen bisher nur wenig Untersuchungen vor. Während Maldiney u. Thouvenin¹⁾, Wolfenden u. Roß²⁾ eine Beschleunigung der Keimung bestimmter Samen nach Einwirkung von Röntgenstrahlen beobachteten, sahen Perthes und Nathanson³⁾ nur einen hemmenden Einfluß. Noch ausgesprochener ist die hemmende Wirkung des Radiums (Koernicke).⁴⁾ Je länger die Bestrahlung der Samenkörner gedauert hat, um so kürzer wurde der bei der späteren Keimung entstehende Wurzel sproß. Ein vollständiges Unterbleiben der Keimung ließ sich nicht erzielen. Bei kurzer Bestrahlung des Samens tritt nach kurzem Stillstand des Wachstums auf bestimmter Länge ein Weiterwachsen, eine Erholung ein, nicht bei längerer Bestrahlung. Die chlorophyllhaltigen Sprossen entwickelten sich meist kräftiger, als dem verkümmerten Wurzelwachstum entsprach. Mit dem Aufhören des Wachstums verlieren die aus bestrahlten Samen hervorgegangenen Pflänzlinge ihre geotropischen und heliotropischen Eigenschaften (Radium- bzw. Röntgenstarre). Histologisch läßt sich das völlige Fehlen der als Statolithen wirkenden Stärkekörner nachweisen.

Das von dem Radium ausgehende schwache Licht selbst besitzt eine geringe, an langsam wachsenden Pflanzen nachweisbare heliotropische Wirkung, kräftige Präparate vorausgesetzt (Molisch⁵⁾, Koernicke, Lekt^{6a)}).

An den Zellkernen der mit Radium bestrahlten wachsenden pflanzlichen Gewebe (Blütenknospen von Lilium Martagon) lassen sich ebenso wie an den Zellen der aus bestrahlten Samen hervorgehenden Wurzeln schwere Störungen in der Ausbildung und Anordnung der Chromosomen feststellen. Die Chromosomen zerfallen in kleinere Stücke, einzelne Chromosomen bleiben in der Wanderung zurück, schließen sich den Tochterknäueln nicht an, so daß mehrfache Kerne oder Kernbruchstücke entstehen (Koernicke). Die Kerne der vegetativen Zellen erwiesen sich dabei viel widerstandsfähiger als die Pollenmutterzellen.

Über die Beeinflussung der **Bakterien** durch Röntgenstrahlen liegen bisher keine abgeschlossenen Untersuchungsergebnisse vor. Während einzelne Autoren, vor allem Rieder⁶⁾, eine schädigende Wirkung beobachtet haben, stimmt die Mehrzahl derselben (u. a. Scholtz⁷⁾, Freund⁸⁾, Ruß⁹⁾) mit den ersten Untersuchern Berton¹⁰⁾ und Minck¹¹⁾ in dem Mangel baktericider Fähigkeiten überein.

Gegenüber der starken baktericiden Fähigkeit der ultravioletten Strahlen ist das ein sehr auffallender Befund, der aber in der Verschiedenheit der beiden Strahlenarten und in der fehlenden Absorption der Röntgenstrahlen durch die Bakterien seine Erklärung finden muß. Russ hat die verschiedensten Röntgenröhren benutzt, so daß das negative Ergebnis von der wechselnden Penetrationskraft der Röntgenstrahlen unabhängig ist. Bei allen diesen Versuchen muß Wärmewirkung und Einfluß elektrischer Entladungen ausgeschlossen sein, da diese Hemmung des Bakterienwachstums bedingen können. Es kann daher der später zu besprechende heilsame Effekt der Röntgenstrahlen bei parasitären Hauterkrankungen nicht auf eine direkte Abtötung der Bakterien im Gewebe bezogen werden. Die von Mühsam¹²⁾, Lortet und Genoud¹³⁾, Rieder¹⁴⁾, Scholtz⁷⁾ angestellten Experimente über Röntgenstrahlenwirkung bei Impftuberkulose der Meerschweinchen zeigten, daß der lokale Prozeß wohl etwas günstig beeinflußt, die Weiterverbreitung der Infektion aber nicht aufgehalten wird.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei den Radiumstrahlen. Zwar ist bis jetzt eine scharfe Analyse der Wirkung der verschiedenen Strahlengattungen (α -, β -, γ -Strahlen) nicht durchgeführt, doch scheint aus allen Untersuchungen hervorzugehen, daß sowohl die wenig penetrationsfähigen α -Strahlen, welche schon durch das Glimmerplättchen der gewöhnlichen Radiumkapseln

völlig zurückgehalten werden, wie auch die stark penetrierenden β -Strahlen eine ausgesprochene baktericide Wirkung besitzen (Strebel¹⁵), Aschkinass u. Caspari¹⁶), Danysz¹⁷), Pfeiffer u. Friedberger¹⁸), Hoffmann¹⁹), Scholtz²⁰), v. Baeyer²¹), Straßmann²²), Werner^{23-24,134})).

Die Schädigung der Bakterien ist eine direkte, hemmende oder sogar tödende, keine indirekte durch Beeinflussung des Nährbodens, wie es zum Teil für die Lichtstrahlen gilt. Auf radiumbestrahlten Nährboden wachsen die Bakterien wie sonst. Die bestrahlten und in ihrer Entwicklung gehemmten Bakterien erholen sich, wenn die Bestrahlung aufhört. Infizierte lebende Gewebe werden jedoch durch Radiumstrahlen nicht sterilisiert, sofern nicht die Bestrahlung bis zur Abtötung des Gewebes selbst ausgedehnt wird. Wird dagegen Gewebe, welches durch Radiumbestrahlung nekrotisiert worden ist, nachträglich mit Bakterien geimpft, so bleibt nicht nur eine Weiterverbreitung der Infektion wegen mangelnder Resorption aus, sondern es findet auch eine Abtötung der Bakterien vielleicht unter dem Einfluß baktericider bei der Autolyse des abgestorbenen Gewebes freierwerdender Stoffe statt (Werner). In vitro der Autolyse überlassenes Gewebe besitzt diese Eigenschaften nicht, erhält sie aber bei Bestrahlung.

Auch die Radiumemanation und induzierte Radioaktivität wirkt hemmend auf das Bakterienwachstum ein (Danysz u. Curie²⁵), Braunstein²⁶), Dorn, Baumann u. Valentiner²⁷), Bouchard u. Balthazard^{27a}), v. Baeyer²¹)). Die Wirkung scheint im wesentlichen auf die von der Emanation ausgehenden β -Strahlen zurückzuführen zu sein, da die von der Emanation bestrichene Gelatine bis 2 mm Tiefe klar blieb.

Wenn auch die bakterienhemmende Kraft der Radiumstrahlen schwach ist im Verhältnis zu derjenigen der ultravioletten Strahlen, so ist dafür eine größere Tiefenwirkung für die Radiumstrahlen (β -Strahlen) festzustellen (Scholtz²⁰)).

Gewisse **Bakteriengifte**, sowohl Exotoxine wie die Endotoxine, sollen vom Radium beeinflusst werden (Werner²³)). Das Tollwutgift scheint entgegen den ursprünglichen Angaben von Tizzoni u. Bongiovanni²⁸) weder in vitro noch im Tierkörper durch Radiumstrahlen abgeschwächt zu werden. Nur die Emanation hat einen gewissen Effekt (Danysz²⁹), Calabrese³⁰)). Um so empfindlicher sind die eiweißartigen Schlangengifte (Cobra, Viper), besonders in wässriger Lösung, während die nicht eiweißartigen Gifte der Kröte, des Salamanders weder durch Radium noch durch Emanation beeinflusst werden (Phisalix³¹⁻³³)).

Den **niederen tierischen Organismen** (Amöben, Flagellaten und anderen Protozoen) gegenüber tritt im Gegensatz zu den Bakterien die schädigende Wirkung der Röntgenstrahlen, auch bei Ausschaltung jedes wärmenden und elektrischen Einflusses, mehr oder weniger deutlich hervor (Schaudinn³⁴), Joseph u. Prowazek³⁵), Dunham³⁶), J. de Nobele u. O. Goebel³⁷), Jastram³⁸), Roß³⁹)). Über die physiologischen und pathologischen Folgen des Radiums und der Radiumemanation auf Protozoen und andere niedere Tiere berichten Salomonsen u. Dreyer¹⁸⁵), de Nobele u. Goebel³⁷), Venezziani⁴⁰), Willcock⁴¹), Zuelzer⁴²).

Die Angaben der Autoren sind etwas wechselnd, doch läßt sich sagen, daß bei manchen Protozoen durch die Bestrahlung zunächst eine Beschleunigung der Protoplasmaströmung, später regelmäßig eine Verlangsamung oder gar der Stillstand herbeigeführt wurde. Die Entleerung der kontraktilen Vakuolen erfolgte während der Bestrahlung seltener als sonst. Starben die Tiere infolge der Bestrahlung nicht ab, so erholten sie sich wieder. Manche Formen erwiesen sich als sehr resistent oder wurden überhaupt nicht beeinflusst.

Sehr vielseitig sind die Schädigungen, welche sowohl experimentell als auch infolge diagnostischer oder therapeutischer Anwendung der **Röntgenstrahlen bei den höherstehenden Tieren, insbesondere beim Menschen** beobachtet worden sind. Hier steht natürlich die Haut wieder in erster Linie. Wie bei den ultravioletten Strahlen tritt auch bei den Röntgenstrahlen als wesentlicher Effekt eine Entzündung der Haut ein, welche je nach der Intensität der Bestrahlung alle Abstufungen von den leichtesten bis zu den schwersten Formen zeigt. Neben den akuten „Verbrennungen“ unterscheidet man eine chronische Röntgendermatitis, die sich erst im Laufe von Monaten besonders bei den Radiologen entwickelt. Im Gegensatz zum Eczema photoelectricum treten die Erscheinungen der Röntgendermatitis erst nach einer relativ langen Latenzperiode von durchschnittlich 15 Tagen (Rieder⁴³)) zutage. Die Dauer der Latenzperiode ist im allgemeinen abhängig von der Bestrahlungsintensität (Freund). Gelegentlich zu beobachtende frühere in den ersten 24 Stunden auftretende Reaktionen der Haut (Rötung) werden als Vorreaktion bezeichnet und sind wahrscheinlich nicht auf die Röntgenstrahlen selbst, sondern auf Wärmestrahlung seitens der Antikathodenspiegel oder besondere unbekannte Strahlungen zurückzuführen (Schmidt⁴⁴), Köhler⁴⁵), Holzknecht¹⁷³)). In leichten Graden besteht die eigentliche Reaktion in einer Turgeszenz der Haut, Lockerung der Haare, Pigmentanomalien (Kienböck⁴⁹)), blaßroten Erythemen, sowie Brennen, Spannen und Jucken der Haut. Bei stärkerer Bestrahlung entwickeln sich nach Ausfall der Haare schmerzhaft Blasen und Exkorationen, welche ein gelblich-rotes, glattes, wie lackiertes Aussehen und einen schwer abwaschbaren speckigen Belag besitzen. In schweren Fällen entstehen zentrale Nekrosen, durch deren Zerfall tiefgreifende Geschwüre entstehen, die durch ihre äußerst geringe Heilungstendenz und große Empfindlichkeit gegen neue Schädlichkeiten ausgezeichnet sind. 6—8 Wochen nach Einsetzen der Reaktion pflegen die Nachwirkungen der Röntgenbestrahlung nachzulassen und die Heilungs- und Regenerationsvorgänge (Schwinden der Turgeszenz und der Rötung, Wiederwachsen der Haare, Granulierung und Überhäutung der Geschwürsflächen) einzusetzen, die je nach dem Grade der stattgehabten Schädigung schneller oder langsamer verlaufen (Freund). Bei der chronischen Röntgendermatitis der Radiologen bleibt schließlich die Turgeszenz und Rötung der Haut dauernd bestehen und als wesentliches Merkmal tritt eine zunehmende Trockenheit und Sprödigkeit der sich verdickenden Epidermis, die von äußerst schmerzhaften Rhagaden durchsetzt sein kann, hinzu. Allmählich entwickelt sich auch in verschiebener Stärke Haarausfall, Gefäßerweiterung (Teleangiectasien), Verkrüppelung der Nägel (Brüchigkeit, Rauigkeit, Risse, Verdünnung), Aussetzen der Hautdrüsenfunktionen und schließlich eine Gesamtatrophie der Haut (Unna⁴⁶)). Solche Atrophien, sklerodermaähnliche Veränderungen, Telangiectasien sind auch als Spätfolgen nach akuter Röntgendermatitis beobachtet worden (Freund und Oppenheim⁵⁴)).

Die bis jetzt vorliegenden histologischen Untersuchungen (Unna⁴⁶), Oudin, Barthélémy und Darier⁴⁷), Gassmann⁴⁸), Kienböck⁴⁹), Lion⁵⁰), Grouven⁵¹), Scholtz⁷) Mühsam⁵²), McLeod⁵³), Freund und Oppenheim⁵⁴), Baermann und Linser⁵⁵), Linser⁵⁶), Weik⁵⁷), Winternitz⁵⁸), Freund⁵⁹), Perthes⁶⁰)) geben noch kein völlig erschöpfendes Bild der krankhaften Veränderungen. Die Frage, welche Gewebelemente primär, welche sekundär geschädigt werden, ist vor allem durch die Befunde starker Gefäßveränderungen seitens Gassmanns, Baermanns u. Linsers⁵¹) Scholtz⁷) Linsers angeregt worden. Es handelt sich um Quellungen der Gefäßwände, Thrombosen, Intimawucherungen (Endarteritis productiva s. obliterans). Letztere sind be-

sonders bei den schwerheilenden Röntgenulcera gefunden worden. In der Intimawucherung an sich ist nichts spezifisches zu erblicken. Bei jedem Magengeschwür finden sich solche Gefäßveränderungen. Sie sind zum Teil ohne Zweifel sekundäre, von dem Geschwür aus fortgeleitete Veränderungen, nicht aber die primären die Nekrose auslösende Prozesse, da Unna im Gegensatz zu Linser bei chronischer hartnäckiger Röntgndermatitis Gefäßveränderungen so gut wie ganz vermißt. Daß natürlich die Gefäßwandungen in dem bestrahlten Bezirk irgendwie geschädigt sein müssen, beweist die entzündlich ödematöse Schwellung der Gewebe, welche ganz diffus einsetzt.

Linser hat auch an ganz kurz bestrahlten normalen Hautstellen, die einem Lupuskranken exstirpiert wurden, als erste Erscheinungen 4 Tage nach der Bestrahlung Thrombosierung einzelner Gefäße und Leukocytenauswanderung bei noch völlig erhaltenem Epithel und Bindegewebe beobachtet. Die Endothelien quellen und werden zum Teil abgestoßen. Später setzen Intimawucherung und Neubildung elastischer Fasern ein. Es beweist das nur, daß die Gefäßwandungen schneller sichtbar reagieren, als die übrigen Gewebelemente, nicht aber, daß die später eintretenden schweren Schädigungen der Epithelien usw. von der Gefäßstörung abhängig sind. Denn diese Schädigungen treten auch auf, ohne daß an den Gefäßen ausgedehnte Verschlüsse vorausgegangen wären (Perthes). Vielmehr geht aus allen später zu erwähnenden Untersuchungen hervor, daß die Röntgenstrahlen elektiv auf die verschiedensten Zellformen ganz unabhängig von Gefäßveränderungen wirken. Bei Mäusen sehen Krause und Ziegler ebenfalls primäre Schädigung der Epithelien, besonders der Haarfollikelzellen vor jeder Gefäßveränderung.

Bei den leichten Formen der akuten Röntgndermatitis zeigen sich diese Schädigungen der Epithelien in einer eigenartigen Vakuolisierung des Protoplasmas mit Verlust der Faserung, Undeutlichwerden der Zellgrenzen, förmliches Zusammenfließen der Zellen zu fein- und grobwabigen vielkernigen Protoplasamassen. Die Beziehungen zum Bindegewebe lockern sich. Die Kerne werden durch die Vakuolen verdrängt, quellen selbst oder werden pyknotisch und gehen schließlich durch Karyorhexis oder Chromatolyse zugrunde. Die gleichen Bilder der hydropischen Degeneration und Nekrose zeigen sich auch an den Bindegewebszellen, den Gefäßendothelien und Muskelfasern. Die Bindegewebsfasern werden basophil (Unna) oder verlieren ihre Tinktionsfähigkeit völlig. Nur die elastischen Fasern halten sehr lange stand. Gleichzeitig nimmt die leukocytaire Emigration mehr und mehr zu, dringt in die Gewebsspalten und in die Epitheldecke ein oder hebt die gelockerte, fast homogenisierte Epithelmasse ab. Bemerkenswert ist, daß die Veränderungen der Epithelien, ebenso wie an der Oberfläche auch in der Tiefe an den Haarbälgen und Schweißdrüsen zu beobachten sind. Dadurch erklärt sich der Haarausfall und das Versiegen der Schweißsekretion. Das Exsudat ist arm an Fibrin.

An diese regressiven Veränderungen schließen sich Wucherungsvorgänge an, die besonders an den Bindegewebszellen zu förmlichen Riesenzellen- und Riesenkernzellenbildungen führen. Das relativ intakt gebliebene Cutisgerüst wird ähnlich wie bei einer Transplantation wieder belebt. So vermag ich, wie auch bei der Lichtreaktion, den Prozeß nur zu deuten. Daher auch im Gegensatz zur Ätzung der gute kosmetische Erfolg. Bei zu starker Bestrahlung leiden die Bindegewebsfasern zu stark und zerfallen. Es kommt zum Röntgengeschwür. Die überwachsenden Epithelien erleiden an den Geschwürsrändern ganz die gleichen Veränderungen wie bei der primären Bestrahlung. Die Gefäßsprossung ist minimal. Durch Überpflanzung von Hautlappen kann die Geschwürsfläche völlig umgestimmt werden (Baermann u. Linser) und selbst nach etwaigem späterem Verlust der transplantierten Haut tritt lebhaft Granulierung und Überhärtung ein.

Sehr instructive Bilder gibt Unna von der chronischen Röntgndermatitis: Hier fehlen die akut entzündlichen Stadien. Die Hyperkeratose, eine subepitheliale Plasmombildung, Schwund der Haarbälge und Drüsen, Verlust des kollagenen Gewebes mit Störungen im Aufbau des elastischen Fasernetzes, Gefäßerweiterungen beherrschen das Bild. Die Arrectores pilorum sind auffallend hypertrophisch. Unna vergleicht diese Bilder mit dem Effekt reduzierender Hautmittel und empfiehlt oxydierende Substanzen als Heilmittel.

Sehr bemerkenswert sind die mehrfach gemachten Beobachtungen der

Krebsentwicklung auf dem Boden der Röntgendermatitis und der Röntgenulcera, welche ganz an die Krebsbildung beim Xeroderma pigmentosum und der Seemannshaut erinnern (Unna, Friebe⁶¹), Lassar⁶²), Riehl⁶³)). Wieweit es sich hier um die Bildung besonderer Anlockungsstoffe für die Epithelien in den tieferen Schichten der Gewebe durch die Röntgenstrahlung, wieweit um eine direkte stimulierende Wirkung handelt, ist noch unbekannt. Auch Sarkomentwicklung wurde beobachtet (Perthes). In das Gebiet progressiver, durch die Röntgenstrahlen hervorgerufener Störungen gehört auch das vermehrte Wachstum der Haare und die stärkere Pigmentierung derselben (Imbert u. Marquès⁶⁴) nach wiederholter schwacher Bestrahlung, wahrscheinlich nur eine Art regenerativer Hypertrophie nach primärer Schädigung, während starke Bestrahlung die Haarwurzeln völlig vernichtet oder doch die Neubildung wesentlich verzögert (Freund⁵), Jutassi József⁶⁵), Grund⁶⁶), Holzkmnecht⁶⁷), Strebel⁶⁸)).

In ähnlicher, ja anscheinend in elektiver Weise schädigen die Röntgenstrahlen entzündliche und echte Neubildungen. Die Zahl der Hautkrankheiten, bei denen mit mehr oder weniger großem Erfolg die Röntgenbehandlung angewandt worden ist, ist eine sehr große (Freund⁸), Kienböck⁶⁹), Gocht⁷⁰), Bouchard⁷¹), Belot⁷²)). Jedoch liegen nur über eine kleinere Zahl, insbesondere über Lupus und Carcinom, histologische Untersuchungen vor. Das lupöse Gewebe erleidet ähnliche regressive Veränderungen der Epitheloidzellen und fibröse Umwandlungen der Tuberkel, wie sie bei der Lichttherapie beschrieben worden sind (Himmel⁷³), Grouven⁷⁴), Scholtz⁷⁵)).

Besonders wichtig sind die Untersuchungen über den Krebs, weil es sich hier um ein neues wirklich erfolgreiches therapeutisches Mittel handelt, wenigstens den Oberflächenkrebsen, dem *ulcus rodens* gegenüber (Lit. bei Schiff⁷⁵), Schirmer⁷⁶), Fittig¹⁷⁶)). In der Mehrzahl der Fälle tritt schnelle Überhäutung, in einem wechselnden Prozentsatz auch definitive Heilung ein (Rezidivfreiheit nach 2—3 Jahren, Perthes⁷⁷)).

Die wichtigsten histologischen Untersuchungen liegen von Perthes^{60,78}) und Herxheimer⁷⁹) vor. Beide stimmen in der besonderen Hinfälligkeit der Krebszellen gegenüber den Röntgenstrahlen im Vergleich zum normalen Oberflächenepithel überein. Die degenerativen Veränderungen sind die gleichen wie beim normalen Epithel nach stärkerer Bestrahlung: Quellung und Verschmelzung der Zellen, reichliche Vakuolenbildungen mit zentralen Einschlüssen verdichteter Protoplasmamassen oder ausgestoßener Kernteile, wobei ähnliche Bilder wie die v. Leydenschen Vogelaugen entstehen (Stewart⁸⁰), Herxheimer)). Die abgestorbenen Krebsnester werden von zahlreichen Fremdkörperriesenzellen umsäumt, wie bei der Spontanheilung der Kankroide. Dabei können Gefäße, Muskelfasern der *Arrectores pilorum* so gut wie unverändert sein. Die reaktiven entzündlichen Erscheinungen (sehr starke Plasmazellenbildung) zeigt sich wesentlich in der Umgebung der abgestorbenen Krebsmassen. In der mitexzidierten Parotis konnte ich in einem Falle Epitheldegeneration, syncytiale Bildungen seitens der Drüsenzellen (Regeneration?), starke Plasmazellenwucherung ohne besondere Gefäßveränderungen beobachten. Auch das Epithel und Bindegewebsgerüst der Warzen ist gegen Bestrahlung besonders empfänglich (Perthes).

Ähnlich verhält es sich mit den Sarkomen (Lit. bei Desmarquest⁸¹), Schirmer). Tiefer gelegenen Krebsen (Drüsenkrebsen, Brustkrebsen) gegenüber sind nur geringe Erfolge zu verzeichnen, da nur tiefdringende Strahlen hier wirken können, die Haut aber durch die Absorption der weniger tiefdringenden zu schwer geschädigt werden würde. Die Abfiltrierung der letzteren durch dünne Staniolblätter hat wohl bessere, aber nicht genügende Erfolge gegeben (Perthes).

Damit kommen wir auf die **Tiefenwirkung der Röntgenstrahlen** überhaupt. Auch bei den Röntgenstrahlen handelt es sich nicht um eine einzige Strahlenart, sondern um ein Gemisch von Strahlen, deren Zusammensetzung je nach dem Härtegrad der Röhre (sonstige gleiche Verhältnisse vorausgesetzt) wesentlichen Schwankungen unterliegt. Je härter eine Röhre ist, um so reicher ist die Menge tiefdringender Strahlen. Freilich wirken dieselben biologisch nur, soweit sie von den Zellen der tiefergelegenen Organe absorbiert werden. Und von dem Chemismus der Zellen hängt es ab, ob die absorbierte Strahlenenergie größere oder geringere Schädigungen bedingt. Nach Perthes⁸²⁾ ist die Durchlässigkeit der Weichteile des menschlichen Körpers, mit Ausnahme von den Geweben, die spezifisch leichter sind als Wasser — Lunge und Fettgewebe —, derjenigen des Wassers nahezu gleich. Lunge und Fettgewebe sind durchlässiger als Wasser. Will man also aus einem Strahlengemisch die tiefdringenden zur Geltung bringen und doch die Haut vor der Schädigung durch die leicht absorbierbaren weniger tiefdringenden Strahlen schützen, so muß man die letzteren durch Staniol filtrieren (Perthes) oder die Strahlungsquelle sehr weit entfernen und sie sehr reich an harten Strahlen machen, so daß es zu einer homogenen Durchstrahlung des Körpers kommt (Fr. Dessauer⁸³⁾). Aber auch bei Anwendung gewöhnlicher Strahlengemische haben sich die Zellen tiefergelegener Organe gegen Strahlenmengen empfindlich gezeigt, bei denen trotz Absorption der weichen Strahlen durch die Haut an dieser noch gar keine schädlichen Einflüsse zu bemerken waren. Die Beobachtung von Albers-Schönberg⁸⁴⁾ über die bei bestrahlten Meerschweinchen und Kaninchen eintretende Azoospermie leitet eine große Reihe von experimentellen und klinischen Untersuchungen ein, die sich mit der Wirkung der Röntgenstrahlen auf die wichtigsten inneren Organe beschäftigen. Schädliche Wirkungen zeigten sich vor allem an dem **Blut und den blutbereitenden Organen** (Heinecke⁸⁵⁻⁸⁶⁾, Linser u. Helber⁸⁹⁾, Curschmann u. Gaupp⁹⁰⁾, Arneth⁹¹⁾, Benjamin, v. Reuß, Sluka u. Schwarz⁹⁸⁾, Milchner u. Wolff⁹²⁾, Milchner u. Mosse¹⁷⁷⁾, Aubertin u. Beaujard¹⁷⁸⁾, Klienberger u. Zöppritz⁹³⁾, Lefmann⁹⁴⁾, Brigante Colonna⁹⁵⁾, Krause u. Ziegler⁹⁶⁾, Tatarsky⁹⁷⁾).

Die nach der Bestrahlungsintensität und der Tierart wechselnden Befunde stimmen darin überein, daß bei genügend starker Bestrahlung die Zahl der weißen Blutkörperchen hochgradig herabgesetzt, das Blut fast frei von denselben wird. Dieser definitiven Verminderung geht eine starke Vermehrung der gewöhnlichen Leukocyten voraus, während die Lymphocyten, eosinophile und basophile Leukocyten von Anfang an eine Abnahme zeigen. Diese Verschiebung der Blutbilder zu Gunsten der Leukocyten ist bei den Mäusen, die normalerweise vielmehr Lymphocyten als Leukocyten besitzen, sehr auffallend. Die Veränderungen an den roten Blutkörperchen sind viel weniger hervortretend und bestehen in einer Zu- oder Abnahme der Polychromatophilie, in dem Auftreten punktierter oder chromatin körnchenhaltiger Erythrocyten, Abnahme des Hämaglobingehaltes. Als wesentliche Ursache dieser Blutveränderungen muß die zuerst von Heinecke nachgewiesene Zerstörung der blutbereitenden Organe angesehen werden. Besonders schnell und intensiv leiden die lymphatischen Gewebe (Milz und Lymphdrüsen), in denen es zu einer mit starker Karyorhexis einhergehenden Nekrose der lymphatischen Elemente besonders in der Zone der Keimzentren kommt. Schließlich veröden Milz und Lymphknoten völlig, werden derb und faserreich. In der Milz hochgradige Pigmentablagerungen. Die Degenerationen der Knochenmarkszellen folgen später und betreffen zunächst die Myeloblasten und Myelocyten, während sich die neutrophilen Leukocyten und Riesenzellen relativ lange halten. Bemerkenswert ist, daß die ersten Schädigungen schon wenige Stunden nach der Bestrahlung sichtbar werden und der ganze Prozeß viel stürmischer verläuft als die durch ihre große Latenzperiode

ausgezeichneten Hautveränderungen. Die Folge der Zerstörung aller Brutstätten weißer Blutkörperchen ist meist der Tod der Versuchstiere. Die größere Empfindlichkeit der Lymphocyten gegenüber den Leukocyten zeigt sich auch bei der Beeinflussung künstlicher erzeugter Lymphocytosen durch die Röntgenbestrahlung (Lefmann).

Von manchen Seiten wird die Verminderung der Zahl der weißen Blutkörperchen weniger auf eine Störung der blutbildenden Apparate als vielmehr auf eine direkte Schädigung (Grawitz¹⁷⁵) oder Zerstörung derselben im kreisenden Blut (Aubertin u. Beaujard¹⁷⁸) zurückgeführt. Dabei sollen toxische Stoffe entstehen, welche andere Leukocyten zerstören, eine Erschöpfung der blutbereitenden Organe durch regeneratorsche Überanstrengung herbeiführen und sonstige Störungen, z. B. eine Nephritis verursachen können. Auch die placentare Übertragung der Leukotoxine ist behauptet worden (Linser u. Helber). Daß überhaupt bei der starken Einschmelzung der Gewebe unter dem Einfluß von Röntgenstrahlen Reizstoffe frei werden, ist begreiflich, doch sprechen die Untersuchungen von Klienberger und Zöpplitz sowie diejenigen von Krause und Ziegler gegen eine primäre Blutschädigung und die Existenz spezifischer Leukotoxine und für eine primäre oder wenigstens gleichzeitige Schädigung der blutbereitenden Organe und der im Blut zirkulierenden Zellen. Auch Linser und Sick nähern sich auf Grund neuerer Untersuchungen dieser Anschauung.

Die starke Beeinflussung der blutbereitenden Organe durch die Röntgenstrahlen hat sich auch bei der therapeutischen Behandlung der Leukämie, die von Senn inaugurirt wurde, gezeigt (Literatur bei Wendel⁹⁹), de la Camp¹⁰⁰), Krause^{101, 102}), Warthin¹⁰³), Joachim¹⁸¹). Freilich handelt es sich nur um Besserung, nicht um Heilung (Lossen¹⁶⁹), Pietschmann¹⁸⁸). Besonders bemerkenswert ist die experimentelle Erzeugung myeloiden Leukämieformen ähnlicher Bilder durch Ziegler¹⁸²). Wird das lymphatische Gewebe der Milz durch Röntgenbestrahlung bei gleichzeitigem Schutz des Knochenmarks zerstört, so entsteht nach Ziegler eine durch die Blutbahn vermittelte Ansiedelung von Knochenmarkszellen in der verödeten Milz, die zu einer erheblichen Größe anschwillt und die im Übermaß sich bildende Myelocyten in die Blutbahn abgibt. Auch die myeloide Leukämie der Menschen soll nach Ziegler auf einer solchen durch Milzschädigung hervorgerufenen Gleichgewichtsstörung zwischen myeloiden und lymphoiden Geweben beruhen. Weitere Untersuchungen müssen lehren, wieweit es sich bei den Zieglerschen Versuchen um echte leukämische Veränderungen, wieweit um einfache Reizungsvorgänge handelt.

Sehr häufig wurde an den blutbereitenden Organen bei langbestrahlten kachektischen und sekundär infizierten Tieren Amyloidentartung beobachtet. Über die Beeinflussung der Harnsäureausscheidung bei Leukämikern und anderen Kranken durch die Röntgenbestrahlung berichten Lossen u. Morawitz¹⁰⁵), Heile¹⁰⁴), Rosenberger¹⁰⁶), Quadrone¹⁰⁷), Rosenstern¹⁰⁸).

Auch Fälle von Pseudoleukämie, Mycosis fungoides, Hodgkinscher Krankheit, Miculiczscher Erkrankung der Speicheldrüsen usw. sind therapeutisch durch Röntgenstrahlen beeinflusst worden (Krause¹⁰²), Haenisch¹⁰⁹).

Weiterhin haben sich die **Keimdrüsen** als sehr empfindliche Organe gegenüber den Röntgenstrahlen erwiesen (Albers-Schönberg⁸⁴), Friebe¹¹⁰), Seldin¹¹¹), Buschke u. Schmidt¹¹²), Bergonié und Tribondeau¹⁷²), Krause und Ziegler⁹⁶) für den Hoden, Halberstädter^{112a}), Specht¹⁸⁰), Krause u. Ziegler⁹⁶), Lengfellner¹¹³), Roulin¹¹⁴) für den Eierstock). Auch klinisch sind diese Störungen bei Männern in Gestalt einer Azoospermie (Brown u. Osgood¹¹⁶), Philipp¹¹⁷), bei Frauen in Gestalt von Menstruationsanomalien (de Courmelles¹¹⁵), Lengfellner¹¹³)) beobachtet worden. Bei Tieren ist die Gravidität bei Bestrahlung des belegten Weibchens verhindert

(Burckhard¹⁸⁷)), oder bei Bestrahlung des trächtigen Tieres unterbrochen worden, auch bei partieller Bestrahlung des Vorderkörpers (v. Hippel u. Pagenstecher¹⁵⁹) oder des Eierstocks (Fellner u. Neumann¹⁸³)). Die Potestas und Voluptas coeundi geht bei männlichen, zum Teil auch bei weiblichen Tieren durch die Bestrahlung der Geschlechtsdrüsen nicht verloren. Sie scheint beim Hoden an das Erhaltenbleiben der Zwischenzellen geknüpft (Villemin¹⁸⁴), Bergonié u. Tribondeau¹⁸⁶)).

Leber, Nieren, Speicheldrüsen, Prostata, Schilddrüsen sind viel resistenter und werden nur durch direkte oder sehr langdauernde Bestrahlung geschädigt. (Lit. bei Lossen¹⁶⁹)).

Am Auge sah Birch-Hirschfeld¹¹⁸) Keratitis, Quellung und Zerfall der Hornhautepithelien und der pigmentierten Iriszellen, Degeneration der Ganglienzellen der Netzhaut und Nervenfaserverfall im Sehnerven, aber keine Veränderung der Linse. v. Hippel¹¹⁹) erzeugte durch Röntgenbestrahlung trächtiger Kaninchen bei den Föten Schicht- und Zentralstaar.

Die tiefgehende Wirkung der Röntgenstrahlen läßt erwarten, daß auch der **Gesamtorganismus** in seinem Stoffwechsel Änderungen aufweist. Nach Benjamin und v. Reuß¹²⁰) reagiert der normale Organismus mit einer vermehrten N-Ausscheidung und schnell vorübergehenden Vermehrung der P_2O_5 -Ausscheidung. Wegen der gleichzeitigen Zerstörung der weißen Blutkörperchen und des Auftretens von Cholin im Blut führen sie die Stoffwechselstörungen im wesentlichen auf eine Zersetzung der Lecithine im Organismus zurück. Auch Linser und Sick konnten unter Beachtung aller Kautelen vermehrte Harnsäureausscheidung beim blutgesunden Menschen nach Röntgenbestrahlung feststellen; desgleichen Lommel¹⁷⁹) bei Tieren. Über fieberhafte Allgemeinerkrankung mit Exanthem bei Röntgendermatitis berichtet Holzknecht¹⁷⁴). Quadroni beobachtete bei bestrahlten Tieren Vermehrung der hämolytischen Cytase und erhöhte Resistenz gegen pathogene Keime, andererseits auch Intoxikationserscheinungen bei bestrahlten Leukämikern.

Damit kommen wir zu der letzten Frage, wie die eigenartige Wirkung der Röntgenstrahlen zu erklären ist. Da haben die Versuche von Perthes^{121, 60}), Gilman u. Baetjer¹²²), Bardeau u. Baetjer¹²³), Foersterling¹²⁴), Lengfellner¹¹³) u. a. gezeigt, daß gerade die Eizellen, das embryonale Gewebe, der jugendliche wachsende Körper durch die Strahlen im Sinne der Hemmung der Zell- und Kernteilung beeinflußt werden. Manche Autoren glauben, daß besonders der Kern der Angriffspunkt der Röntgenstrahlen ist, weil der Kern sehr reich an Lecithin ist, dieses aber nach Exner¹²⁵), Hoffmann u. Schulz¹²⁶) besonders leicht von den Röntgenstrahlen zersetzt wird. Die früheren Ausführungen (S. 163 ff.) zeigen, daß wir noch keine klare Einsicht in diese komplizierten Verhältnisse haben. Aus den oben angeführten Tatsachen wird es uns aber verständlich, wenn im Körper der Erwachsenen gerade diejenigen Gewebe von den Röntgenstrahlen geschädigt werden, die sich in dauernder lebhafter Vermehrungstätigkeit befinden, das blutbildende Gewebe, das Gewebe der Keimdrüsen, das Deckepithel der Haut und das Epithel der Hautanhänge.

Über den Einfluß photodynamischer Substanzen auf die Wirkung der Röntgenstrahlen liegen noch keine abschließenden Untersuchungen vor (Kotte¹²⁷)). Auf Paramäcien und Enzyme, die an und für sich widerstandsfähig gegen Röntgenstrahlen waren, blieben die photodynamischen Substanzen wirkungslos (Jodlbauer¹²⁸).

Die Wirkung der **Radiumstrahlen** gegenüber den **verschiedenen Gewebsarten der höheren Tiere und der Menschen** ist eine ganz ähnliche wie diejenige der Röntgenstrahlen. Da bei der üblichen Kapselpackung der Radiumpräparate im wesentlichen nur die β - und γ -Strahlen zur Verwendung kommen, die α -Strahlen aber durch die Kapselhüllen zurückgehalten werden, so sind auch die pathologischen Effekte nur den β - und γ -Strahlen zuzuschreiben. Beide sind völlig verschiedene Strahlungen, die β -Strahlen sogenannter korpuskulärer Natur (freie Elektronen), die γ -Strahlen eine Art von Röntgenstrahlen. Trotzdem sind die Folgen einer Bestrahlung mit diesem Strahlengemisch ähnlich wie bei reiner Röntgenbestrahlung. Nur erfolgen die Reaktionen bei der Radiumbestrahlung schneller und intensiver, was zum Teil darin begründet ist, daß das Radium dicht an den zu bestrahlenden Körper herangebracht werden muß, da in der Luft zu viel wirksame Strahlung absorbiert wird. Neuerdings hat Strebel¹²⁹⁾ die Kathodenstrahlen der Röntgenröhren, die auch nichts anderes als Elektronen sind, durch Aluminiumfenster nach außen geleitet und noch stärkere Effekte als mit Radiumstrahlen erzielt.

An der **Haut** spielen sich bei der Radiumbestrahlung auch histologisch sehr ähnliche Prozesse wie bei der Röntgenbestrahlung ab (Danzysz¹³⁰⁾, Halkin¹³¹⁾, Exner u. Holzknacht¹³²⁾, Scholtz²⁰⁾, Thies¹³³⁾, Werner¹³⁴⁾).

Noch deutlicher als bei der Röntgengendermatitis tritt hier die selbständige, von Gefäßveränderungen und Nerveneinflüssen unabhängige Schädigung der Epithelien hervor. Sehr auffällig ist die frühzeitige und ausgedehnte subepitheliale leukocytaire Infiltration unter starker kapillärer Blutfüllung als erstes Entzündungssymptom. Die Zellen des Stützgewebes und das Stützgewebe selbst folgen in der Empfindlichkeitsskala hinter dem Epithel und dem Endothel. Die Schädigungen sind genau auf den Strahlungsbezirk beschränkt, also direkt durch die Strahlen hervorgerufen. Thies und Werner betonen die starken atypischen Epithelwucherungen an den Geschwürsrändern, die wohl mehr als atypische regenerative Prozesse nach schwächerer intracellulärer Schädigung denn als direkte Strahlenreizung aufzufassen sind.

Je schwächer die Strahlung des Radiumpräparates ist, um so elektiver seine Wirkung, um so geringer auch seine Tiefenwirkung und umgekehrt bei Anwendung starker Präparate, besonders nach Abfiltrierung der weniger tief dringenden Strahlen durch Stanioipapier (Werner). Pigmentierte Epidermiszellen sind schwerer zerstörbar als unpigmentierte. Bei Albinos pigmentiert sich das Epithel unter dem Einfluß der Radiumstrahlen. Die Empfindlichkeit des Epithels im Verhältnis zu derjenigen des Coriums steigt mit dem Alter (Werner).

Die epithelialen Geschwülste der Haut werden in ähnlicher Weise wie durch Röntgenbestrahlung zum Schwund gebracht (Apolant¹³⁵⁾ [Mäusekrebs], Exner^{136, 137)}, Scholtz²⁰⁾, Werner¹³⁴⁾, Blauel¹³⁵⁾). Nach der Mehrzahl der Autoren zeigen sich die primären Veränderungen an den Carcinomzellen und bestehen in Quellung, Vakuolisierung und Verschmelzung der Zellen mit den verschiedensten Zeichen des Kernzerfalls mit späterer Resorption der abgestorbenen Krebszellenhaufen durch Granulationsgewebe. Die Zahl der sonst mit Radium günstig beeinflussten Hautaffektionen ist eine ähnlich große wie bei den Röntgenstrahlen (Lit. bei K. Strassmann²²⁾ u. Lossen¹⁶⁹⁾). Besonders geeignet erscheinen die Teleangiectasien (Exner¹³⁹⁾, Werner¹³⁴⁾).

Auch auf **tiefer gelegene Organe** wirken die Radiumstrahlen, doch ist die Einwirkung lokal beschränkter und häufig nur durch direkte Ablagerung der Radiumbromidkapsel auf das Organ zu erreichen.

Am empfindlichsten sind wieder die blutbereitenden Apparate,

wenigstens die Keimstätten der weißen Blutkörperchen (Heineke), dann folgen die Hoden (Seldin¹¹¹), Thies¹³³), Thaler¹⁴⁰), Werner), dann die übrigen drüsigen Organe (Thies¹³³), Werner¹³⁴) und Schleimhaut-epithelien (Werner). Dabei zeigt sich die wichtige Tatsache, daß die sezernierenden und proliferierenden Elemente am ersten und stärksten verändert werden (Leberzellen, Zellen der tubuli contorti der Niere, tubuli contorti des Hodens, Drüsenendgänge der Mamma, Drüsenzellen der Schleimhaut), während die Epithelien der Ausführungsgänge, die sog. Regenerationszonen (Gallenkanälchen, Drüsenausführungsgänge der Mamma, Magengrübchenepithel, tubuli recti des Hodens und Nebenhodenkanälchen), wenig oder gar nicht verändert wurden.

Verschieden starke, im ganzen mittlere oder geringe Empfindlichkeit zeigen die Endothelien der Gefäße, die Epithelien der serösen Häute, das Bindegewebe und Knorpelgewebe (Werner). Die quergestreiften Muskeln sind empfindlicher (Thies¹³³)).

Auch am peripheren und zentralen Nervensystem (Gehirn, Auge, Labyrinth) treten besonders bei kleineren Tieren schädliche Folgen durch die Radiumbestrahlung hervor (Danysz¹⁴¹), Obersteiner¹⁴²), Okada¹⁴³), Birch-Hirschfeld¹⁴⁵), Ewald¹⁴⁴)). An den peripheren Nerven werden keine Schädigungen erzielt (Okada¹⁴³)).

Die bei Radiumbestrahlung kleiner Tiere oder bei Einatmung von Radium-emanationen beobachteten Todesfälle sind wohl auf Veränderungen des Blutes, des zentralen Nervensystems, vielleicht auch auf Anhäufung giftiger Stoffwechselprodukte zurückzuführen (London¹⁴⁷), Danysz¹³⁰), Bouchard, Curie u. Balthazard¹⁴⁶), Dorn u. Wallstab¹⁴⁸)).

Wie bei den Röntgenstrahlen zeigt sich auch bei den Radiumstrahlen eine besonders stark hemmende **Wirkung auf embryonale Entwicklungs- und regenerative Wachstumsprozesse** der Metazoen (Bohn¹⁴⁹), Perthes¹²¹), Schaper¹⁵⁰), Werner¹³⁴) Levy¹⁷⁰)). Schaper weist besonders auf die schweren Schädigungen des lecithinreichen Dotters hin, der in großen Mengen von den bestrahlten Embryonen ausgestoßen wird. Aus radiumbestrahlten Tieren entwickeln sich Mißbildungen. Bohn hat andererseits an unbefruchteten Eiern des Seeigels den Furchungsprozeß ausgelöst.

Die Studien über die Röntgen- und Radiumstrahlung haben schließlich auch zu dem Versuch einer **Analyse der biologischen Strahlenwirkung** überhaupt geführt (Holzknecht¹⁷¹)). In dieser Beziehung ist der Befund von Schwarz¹⁵¹), daß in dem radiumbestrahlten Hühnerei besonders das Lecithin des Dotters angegriffen und zersetzt wird, von großem Interesse. Freilich sind diese Befunde an reinem Lecithin aus ganz frischen Eiern nicht bestätigt worden, aber Werner^{134, 152-156}) konnte zeigen, daß das Lecithin durch die Bestrahlung eine Labilisierung erfährt, welche es der fermentativen Zersetzung sehr viel leichter zugänglich macht. Vorher mit Radium oder mit Röntgenstrahlen (Exner) bestrahltes Lecithin wirkt bei subkutaner Injektion ganz ähnlich wie die Radiumbestrahlung selbst. Es handelt sich nach Werner um eine Imitation der Strahlenwirkung. Er zeigte auch, daß ein Zersetzungsprodukt des Lecithin, das Cholin wenigstens im frischen Zustande an und für sich schon die Gewebe in ähnlicher Weise wie bestrahltes Lecithin oder die Radiumstrahlen selbst zu schädigen vermag (Exner¹⁵⁷), Exner u. Syweck¹⁵⁸). v. Hippel¹⁵⁹) sowie Werner u. Lichtenberg¹⁶⁰) konnten diese radiumähnliche Wirkung des Cholins an trächtigen Tieren

in der Abtötung der Früchte nachweisen. Wie nun das sich zersetzende Lecithin innerhalb der Zellen und der Gewebe wirkt, ist schwerer zu sagen. Im Anschluß an die Entdeckung Schläpfers^{161, 162)} über die Photoaktivität lebender Gewebe und auf Grund der Befunde von Radziszewsky glaubt Werner (s. oben S. 166), auf eigene Versuche gestützt, die biologische Strahlenwirkung auf eine erhöhte Photoaktivität der Gewebe unter dem Einfluß des sich zersetzenden Lecithins zurückführen zu müssen. Daneben spielen auch direkte Beeinflussungen der intracellulären Fermente, Aktivierungen und Hemmungen eine Rolle. Neuberg hat die beschleunigte Autolyse überlebenden Carcinomgewebes unter dem Einfluß der Radiumstrahlen nachgewiesen. Über sonstige Beeinflussungen von Enzymen berichten Bergele u. Braunstein¹⁶³⁾, Berg u. Walter¹⁶⁴⁾, Willcock¹⁶⁵⁾, Schmidt u. Nielsen¹⁶⁶⁾, Henri u. Mayer¹⁶⁷⁾, Jagn¹⁶⁵⁾. Wieweit sich diese Anschauungen zu einem Bilde über die biologische Strahlenwirkung zusammenfügen lassen, ist bereits oben bei der Besprechung der Lichtstrahlenwirkung auseinander gesetzt worden.

Literatur.

- 1) **Maldiney u. Thouvenin**, C. r. de l'Acad. d. Sciences 1898. **CXXVI**, 548.
- 2) **Wolfenden u. Ross**, Archives of the Roentgen Rays. 1900. **V**. 5. April. Ref. Fortschr. a. d. G. der Röntgenstrahlen. **IV**. 103.
- 3) **G. Perthes u. Nathanson**, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 17. 18.
- 4) **Koernicke**, Berichte d. deutsch. botan. Gesellsch. 1905. **XXIII**, 324, 404.
- 5) **Molisch**, Bericht d. botan. Ges. 1905. **XXIII**, 7.
- 5a) **Lekt**, Naturwissenschaftliche Wochenschr. 1906. Nr. 24.
- 6) **H. Rieder**, Münch. med. Wochenschr. 1898. 101 u. 773.
- 7) **W. Scholtz**, Arch. f. Dermat. u. Syphilis. 1902. **LIX**, 87.
- 8) **Freund**, Grundriß der ges. Radiotherapie. 1903. 253. (Literatur).
- 9) **O. K. Russ**, Arch. f. Hyg. 1905. **LVI**, 341.
- 10) **M. F. Berton**, Semaine méd. 1896. 283.
- 11) **Minek**, Münch. med. Wochenschr. 1896. Nr. 5.
- 12) **Mühsam**, Münch. med. Wochenschr. 1898. 1478.
- 13) **Lortet u. Genoud**, Semaine méd. 1896. 266.
- 14) **H. Rieder**, Münch. med. Wochenschr. 1899. 950.
- 15) **H. Strebel**, Fortschritte auf dem Geb. d. Röntgenstr. 1900. **IV**, 125.
- 16) **E. Aschkinass und W. Caspari**, Pflügers Arch. 1901. **LXXXVI**, 603.
- 17) **M. J. Danysz**, Semaine méd. 1903. 64.
- 18) **R. Pfeiffer u. C. Friedberger**, Berl. klin. Wochenschr. 1903. 640.
- 19) **W. Hoffmann**, Hyg. Rundschau. 1903. **XIII**, 913.
- 20) **W. Scholtz**, Deut. med. Wochenschr. 1904. 94.
- 21) **H. v. Baeyer**, Zeitschr. f. allg. Phys. 1904. **IV**, 79.
- 22) **K. Strassmann**, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1904. **LXXI**. 419.
- 23) **R. Werner**, Münch. med. Wochenschr. 1905. 1625.
- 24) — u. **Lichtenberg**, Beiträge z. klin. Chir. 1907. **LII**, 162.
- 25) **Danysz u. Curie**, C. r. de l'Acad. d. sciences. 1903. **CXXXVI**, 461.
- 26) **Braunstein**, Verhandlgn. des Kongresses f. innere Medizin. 1905.
- 27) **E. Dorn, E. Baumann, S. Valentiner**, Zeitschrift f. Hygiene. 1905. **LI**, 328.
- 27a) **Bouchard u. Balthazard**, C. r. d. l'Acad. d. sciences 1905. **CXLII**, 819, 916.
- 28) **G. Tizzoni u. A. Bongiovanni**, Zentralbl. f. Bakt. 1905. **XXXIX**, 473.
Dieselben: Il radio e le rabbia. Bologna 1908.
- 29) **J. Danysz**, Annales Pasteur. 1905. **XX**, 205.
- 30) **A. Calabrese**, Annales Pasteur. 1907. **XXI**, 156.
- 31) **C. Phisalix**, C. r. d. l. Soc. de Biolog. 1904. **LVI**, 327.
- 32) — ebenda 1905. **LVIII**, 366.
- 33) — C. r. d. l'Acad. de sciences. 1905. 600.
- 34) **F. Schaudinn**, Pflügers Arch. 1899. **LXXVII**, 29.

- 35) **H. Joseph u. S. Prowaczek**, Zeitschr. f. allg. Phys. 1902. **I**, 142.
- 36) **K. Dunham**, John Hopkins Hospital Bulletin. 1904. 51.
- 37) **J. de Nobele u. Goebel**, Arch. d'Electricité méd. expér. et clinique. 1905. **XIII**, 785. Ref.
- 38) **Jastram**, Zeitschr. f. Elektrotherapie. 1905. **X**.
- 39) **Ross**, Brit. med. Journ. 7. April 1905.
- 40) **A. Veneziani**, Zentralbl. f. Physiol. 1904. **XVIII**, 130.
- 41) **Willcock**, Journal of Phys. 1904. **XXX**, 449.
- 42) **Zuelzer**, Arch. f. Protistenkunde. 1905. **V**, 365.
- 43) **Rieder**, Verhandlg. d. Ges. deutscher Naturforscher u. Ärzte. Cassel 1903. 254.
- 44) **H. E. Schmidt**, Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 20.
- 45) **Köhler**, Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 35.
- 46) **P. G. Unna**, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. 1904. **VIII**, 67.
- 47) **Oudin, Barthélémy u. Darier**, Monatsschr. f. prakt. Dermatol. 1897. **XXV**. 417.
- 48) **A. Gassmann**, Fortschr. auf d. Gebiet d. Röntgenstrahlen. 1899. **II**, 197.
- 49) **Kienböck**, Wien. med. Presse. 1901. Nr. 19—22.
- 50) **Lion**, VII. Kongress der deut. dermat. Ges. 1901.
- 51) **Grouven**, F. a. d. G. d. Röntgenstrahlen. 1901. **V**, 186.
- 52) **Mühsam**, Freie Ver. d. Chir. Berlins. 9. Mai 1904.
- 53) **Mac Leod**, British Journal of Dermat. Oct. 1903.
- 54) **Freund u. Oppenheim**, Wien. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 12.
- 55) **G. Baermann u. P. Linser**, Münch. med. Wochenschr. 1904. 918.
- 56) **P. Linser**, F. a. d. G. d. Röntgenstrahlen. 1904. **VIII**, 67.
- 57) **Weik**, Beitr. z. klin. Chir. 1905. **L**.
- 58) **R. Winternitz**, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1905. **LXXXVIII**, 223.
- 59) **L. Freund**, Wien. med. Presse. 1905. 453.
- 60) **G. Perthes**, Archiv f. klin. Chir. 1903. **LXXI**. Heft 1.
- 61) **Frieben**, Ärtzl. Verein Hamburg. 21. Oktbr. 1902.
- 62) **Lassar**, Berl. med. Gesellsch. 21. Oktbr. 1903.
- 63) **Riehl**, K. K. Gesellsch. d. Ärzte in Wien. 15. Juni 1905.
- 64) **Imbert u. Marqués**, Semaine médicale. 1905. 355.
- 65) **Jutassi József**, Ref. in F. a. d. Geb. d. R. 1898. **II**, 194.
- 66) **G. Grund**, Verh. d. Kongr. f. innere Med. 1905. 155.
- 67) **Holzknacht**, Wien. klin. Rundschau. 1901. Nr. 41.
- 68) **H. Strebel**, Fortschr. a. d. Geb. der Röntgenstrahlen. 1902. **VI**, 74.
- 69) **R. Kienböck**, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. 1904. **VII**, 343.
- 70) **Gocht**, Handbuch d. Röntgenlehre. 2. Aufl. 1903.
- 71) **Bouchard**, Traité de radiologie médicale. 1904.
- 72) **Belot**, La radiothérapie. Thèse de Paris. Nr. 426. 1904.
- 73) **Himmel**, Arch. f. Dermat. **L**, 335.
- 74) **C. Grouven**, Fortschr. auf dem Geb. d. Röntgenstrahlen. 1901. **V**, 186.
- 75) **Ed. Schiff**, Fortschr. auf d. Geb. d. Röntgenstrahlen. 1906. **X**, 225.
- 76) **K. H. Schirmer**, Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1907. **X**, 9.
- 77) **G. Perthes**, Med. Gesellsch. Leipzig, 26. Juni 1906.
- 78) — Archiv f. klin. Chir. 1903. **LXXI**. Heft 4.
— ebenda 1904. **LXXIV**. Heft 2.
- 79) **A. Köhler u. G. Herxheimer**, Fortschr. a. d. G. d. R. 1905. **VIII**, 637.
- 80) **Steward** zit. bei **A. S. Warthin**, Internat. clinics. Jan. 1905. 243.
- 81) **Desmarquest**, I. Thèse de Paris. 1905. Nr. 105.
- 82) **G. Perthes**, Fortschr. a. d. G. d. Röntgenstrahlen. 1905. **VIII**, 12.
- 83) **Fr. Dessauer**, Bericht d. deutschen physikal. Ges. 1907. **V**, 49.
- 84) **Albers Schönberg**, Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 43.
- 85) **H. Heineke**, Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 48. 2091.
- 86) — ebenda 1904. Nr. 18. 785.
- 87) — Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. 1904. **XIV**, 21.
- 88) — Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1905. **LXXVIII**, 195.
- 89) **P. Linser u. E. Helber**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1905. **LXXXIII**, 479.
- 90) **H. Curschmann u. O. Gaupp**, Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 50.
- 91) **J. Arneht**, Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 32—34.
- 92) **Milchner u. Wolff**, Berl. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 23.
- 93) **C. Klienberger u. H. Zöppritz**, Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 18.

- 94) **G. Lefmann**, Verhandlgn. d. Kongresses f. innere Med. 1905. 149.
- 95) **Brigante Colonna**, Policlinico 1906. 21.
- 96) **P. Krause u. K. Ziegler** Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. 1906. **X**, 3.
- 97) **A. Tatarsky**, Ztschr. f. Elektrologie u. Röntgenkunde. 1907. **IX**, 1.
- 98) **Benjamin, v. Reuss, Sluka u. Schwarz**, Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 26.
- 99) **Wendel**, Münch. med. Wochenschr. 1905. 5.
- 100) **de la Camp**, Therapie der Gegenwart. 1905. Nr. 3.
- 101) **Krause**, Fortschr. auf dem Geb. d. Röntgenstrahlen. 1904. **VIII**, 383.
- 102) — ebenda 1905. **IX**, 153.
- 103) **A. S. Warthin**, International Clinics. 1906. 243.
- 104) **Heile**, Zeitschr. f. klin. Med. 1904. **LV**, 508.
- 105) **J. Lossen u. P. Morawitz**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1905. **LXXXIII**, 288.
- 106) **Rosenberger**, Zentralbl. f. innere Med. 1905. Nr. 40.
- 107) **Quadrone**, Zentralbl. f. innere Med. 1905. Nr. 21 u. 24.
- 108) **Rosenstern**, Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 21 u. 22.
- 109) **F. Haenisch**, Fortschr. auf dem Geb. d. Röntgenstr. 1906. **X**, 291.
- 110) **Friebe**n, Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 52.
- 111) **M. Seldin**, Fortschr. auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen. 1904. **VII**, 322.
- 112) **Buschke u. Schmidt**, Deutsche med. Wochenschr. 1905.
- 112a) **Halberstädter**, Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 3.
- 113) **K. Lengfellner**, Münch. med. Wochenschr. 1906. 2147.
- 114) **Roulin**, C. r. de l'Acad. de sciences. 6. Aug. 1906.
- 115) **Foveau de Courmelles**, Ref. Fortschr. a. d. G. d. Röntgenstrahlen. 1906. **IX**, 405.
- 116) **T. Brown u. A. Osgood**, American. Journ. of Surgery. 1905. **XVIII**, 202.
- 117) **Philipp**, Fortschr. auf d. Gebiet d. Röntgenstrahlen. 1905. **VIII**, 114.
- 118) **Birch-Hirschfeld**, Archiv f. Ophthalm. 1904. **LIX**. Heft 2. 229.
- 119) **v. Hippel**, 32. Verhandl. d. ophthalm. Gesellsch. 1905. 163.
- 120) **E. Benjamin u. A. v. Reuss**, Münch. med. Wochenschr. 1905. 1850.
- 121) **G. Perthes**, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 17. 18.
- 122) **P. K. Gilman u. F. H. Baetjer**, American Journal of Phys. 1904. **X**, 222.
- 123) **C. R. Bardeau u. H. Baetjer**, Journ. of experim. Zool. 1904. **I**.
- 124) **K. Foersterling**, Arch. f. klin. Chirurg. 1906. **LXXXI**, 507.
- 125) **Exner**, K. K. Ges. d. Ärzte in Wien. 9. Dezbr. 1900.
- 126) **R. St. Hoffmann u. O. G. Schulz**, Wiener klin. Wochenschr. 1905. 114.
- 127) **R. Kotte**, Deutsche med. Wochenschr. 1904. 1384.
- 128) **A. Jodlbauer**, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1904. **LXXX**, 488.
- 129) **H. Strebel**, Ztschr. f. phys. u. diät. Therapie. 1906. **IX**, 259.
- 130) **Danyasz**, C. r. d. l'Acad. d. sciences. 1903. **CXXXVII**, 1296.
- 131) **Halkin**, Arch. f. Dermat. 1903. **LXV**, 201.
- 132) **Exner u. Holzknecht**, Kaiserl. Akad. d. Wissensch. Wien. Math. naturw. Klasse 1903. 2. Juli.
- 133) **A. Thies**, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1905. **XIV**, 694.
- 134) **R. Werner**, Beitr. z. klin. Chir. 1907. **LII**, 51.
- 135) **H. Apolant**, Deutsche med. Wochenschr. 1904. 454.
- 136) **Exner**, Wiener klin. Wochenschr. 1904. Nr. 4 u. 7.
- 137) — Deutsche Zeitschrift f. Chir. 1904. **LXXV**, 379.
- 138) **Blauel**, Bruns Beitr. z. klin. Chir. 1905. **XLV**, 141.
- 139) **Exner**, Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 23.
- 140) **Thaler**, Deutsche Ztschr. f. Chir. **LXXIX**.
- 141) **Danyasz**, C. r. d. l'Acad. d. sciences. 1903. 461.
- 142) **Obersteiner**, Wien. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 40.
- 143) **Okada**, Arbeiten aus d. neurolog. Inst. d. Univ. Wien. 1905. **XII**, 105.
- 144) **Ewald**, Zentralbl. f. Phys. 1905. **XIX**, 297.
- 145) **Birch-Hirschfeld**, Arch. f. Ophthalm. 1904. **LIX**. Heft 2. 287.
- 146) **Ch. Bouchard, P. Curie und V. Balthazard**, C. r. de l'Acad. de sciences. 1904. **CXXXVIII**. 1884.
- 147) **London**, Berl. klin. Wochenschr. 1903. 523.
- 148) **Dorn u. Wallstab**, Physik. Ztschr. 1904. **V**, 568.
- 149) **G. Bohn**, C. r. de l'Acad. de sciences. 1903. **CXXXVI**, 1012 u. 1085.
- 150) **A. Schaper**, Deutsche med. Wochenschr. 1904. 1434.

- 151) **G. Schwarz**, Pflügers Archiv. 1903. **C**, 532.
- 152) **R. Werner**, Zentralbl. f. Chir. 1904. Nr. 43.
- 153) — Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 2.
- 154) — ebenda 1905. Nr. 27 u. 28.
- 155) — Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 15.
- 156) — ebenda 1905. Nr. 1.
- 157) **S. Exner**, Zentralbl. f. Phys. 1903. **XVII**, 177.
- 158) — u. **Syweck**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1905. **LXXVIII**, 320.
- 159) **E. v. Hippel** u. **H. Pagenstecher**, Verh. d. path. Ges. 1905. **X**, 194.
Dieselben: Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 10 u. 28.
- 160) **Werner** u. **Lichtenberg**, Deutsch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 39.
- 161) **V. Schläpfer**, Pflügers Arch. 1905. **CVIII**, 537.
- 162) — ebenda 1905. **CXIV**, 301.
- 163) **A. Bergele** u. **C. Braunstein**, Med. Klin. 1905. Nr. 13.
- 164) **W. N. Berg** u. **W. H. Walter**, Journ. of biol. chem. 1905. **I**, 371.
- 165) **Willcock**, Journ. of Phys. 1906. **XXXIV**, 207.
- 166) **Schmidt** u. **S. Nielsen**, Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1904. **VI**, 175.
- 167) **V. Henri** u. **A. Mayer**, C. r. de l'Acad. de sciences. 1904. **CXXXVIII**, 521.
- 168) **P. Jagn**, Journal de phys. et path. générale 1904. **VI**, 378.
- 169) **J. Lossen**, Wiener Klinik 1907. S. A.
- 170) **O. Levy**, Archiv f. Entwicklungsmechanik d. Organismen. 1905. **XXI**, 130.
- 171) **Holzknacht**, Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 47.
- 172) **J. Bergonié** u. **L. Tribondeau**, C. r. d. l. Soc. d. Biologie. 1905. **LVIII**, 154 u. 155.
- 173) **S. Holzknacht**, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1903. **LXVI**, 77.
- 174) — ebenda S. 71.
- 175) **E. Grawitz**, Med. Klinik 1905. S. 161.
- 176) **O. Fittig**, Beiträge z. klin. Chirurgie. 1904. **XLII**, 565.
- 177) **Milchner** u. **Mosse**, Berl. klin. Wochenschr. 1904. 1257.
- 178) **Ch. Aubertin** u. **E. Beaujard**, Archives génér. de Médecine. 1905. **CXCV**, 577.
- 179) **Lommel**, Ref. Med. Klinik. 1905. 533.
- 180) **O. Specht**, Archiv f. Gynäk. 1906. **LXXVIII**, 458.
- 181) **G. Joachim**, Zeitschr. f. klin. Med. 1906. **LX**, 27.
- 182) **K. Ziegler**, Experim. u. klin. Unters. über d. Histogenese d. myeloiden Leukämie. Jena 1906.
- 183) **O. Fellner** u. **F. Neumann**, Zeitschr. f. Heilkunde. 1907. **XXVIII**, 162.
— Münch. med. Wochenschrift 1907. Nr. 23.
- 184) **Villemin**, C. r. d. l'Acad. d. sciences. 1906. **CXLII**, 723.
- 185) **Salomonsen** u. **Dreyer**, C. r. d. l'Acad. d. sciences. 1904. **CXXXVIII**, 1543.
- 186) **Bergonié** u. **Tribondeau**, Ref. i. Fortschr. a. d. G. d. Röntgenstr. 1907. **XI**, 71.
- 187) **G. Burekhard**, Volkmanns Sammlung klin. Vortr. 1905. Nr. 404. Gyn. Nr. 150.
- 188) **C. Pietschmann**, Die Wirkung d. Röntgenstr. auf d. Leukämie. Diss. Marburg 1907.

C. Die Elektrizität als Krankheitsursache.

Bei der Wirkung der Elektrizität müssen wir verschiedene Faktoren unterscheiden. Sehen wir das Elektron (Thomson¹⁾, Lenard²⁾, Riecke³⁾) als Träger der negativen Elektrizität oder der Elektrizität überhaupt an und betrachten wir letztere als einen besonderen Spannungszustand im Äther (Richarz⁴⁾), so wird diese **ruhende Elektrizität** zunächst in ihrer Wirkung auf den Organismus zu prüfen sein. Soweit bis jetzt bekannt, hat die ruhende Elektrizität weder einen pathologischen noch einen physiologischen Effekt (Boruttau⁵⁾).

Ferner kommt für uns die Bewegung der Elektronen, die elektrische Strömung, in Betracht. Jeder Elektronenbewegung entsprechen aber magnetische Erscheinungen des Äthers. Jeder fließende Strom ist von einem elektrischen Spannungs- und magnetischen Kraftfeld umgeben. Es wird daher

wieder zwischen der Wirkung des Stromes selbst, d. h. der bewegten Elektronen, und der Wirkung des magnetischen Kraftfeldes zu unterscheiden sein. Eine physiologische oder pathologische Wirkung des ruhenden elektromagnetischen Feldes ist bisher nicht erwiesen. Jede Bewegung des magnetischen Feldes aber, durch Veränderung des elektrischen Stromes hervorgerufen, erzeugt bekanntermaßen in leitenden Körpern Induktionsströme. Schwingt das magnetische Feld hin und her, wie bei Wechselströmen, so werden auch Induktionswechselströme erzeugt werden. Bei sehr hoher Schwingungszahl setzen sich die Ätherbewegungen des magnetischen Feldes in Form von Ätherwellen je nach ihrer Stärke auf längere Strecken fort (Herzsche Wellen, elektrische Strahlen). Auch sie vermögen in Leitern durch Beeinflussung der freien Elektronen elektrische Ströme hervorzurufen. Alle diese Kräfte, welche durch Bewegungen des magnetischen Feldes hervorgerufen werden, kann man auch als Fernwirkungen des elektrischen Stromes oder als elektrische Fernwirkungen bezeichnen, zu denen auch die elektrische Strahlung gehört.

Elektrische Strahlen. Fernwirkung der Elektrizität.

Was die periodischen Schwankungen des magnetischen Feldes betrifft, so sind von französischer Seite zahlreiche Mitteilungen über die Beeinflussung des Blutdruckes und des Stoffwechsels (d'Arsonval⁶⁾) und der Stoffwechselkrankheiten durch Autokonduktion (Montier⁷⁾) in dem mit Hochfrequenzströmen gespeisten Solenoid gemacht, von anderer Seite jedoch nicht bestätigt worden (Rumpff⁸), Eulenburg⁹). d'Arsonval⁶⁾ gibt auch an, Bakterien im oszillierenden magnetischen Felde in ihrer Entwicklung gehemmt, bezw. getötet zu haben. Neuere Untersuchungen von Thiele u. Wolf^{12a)} haben derartige Angaben nicht bestätigt. Nach Jost¹⁴⁾ sind sichere Schlüsse auf Wirkungen der elektrischen Strahlungen im Bereiche der Pflanzenwelt aus den bisher vorliegenden Untersuchungen nicht zu ziehen. Daß sehr schnell oszillierende Kraftfelder (elektrische Wellen) eine Wirkung auf das Protoplasma (Nerven- und Muskelpräparat) ausüben können, ist nach den Versuchen von Danilewsky¹⁰⁾, Radzikowski¹¹⁾, Leduc¹²⁾, Gallerani¹³⁾ wahrscheinlich. Nach Loeb³⁹⁾ ist die Wirkung unabhängig vom oscillatorischen Charakter und nichts anderes als einfache Influenz. Von pathologischen Wirkungen Herzscher Wellen ist bis jetzt nichts bekannt geworden.

Der elektrische Strom.

Über die Wirkungen der strömenden Elektrizität liegen im wesentlichen physiologische Untersuchungen vor. Erst in neuerer Zeit, in welcher die ausgedehnte Anwendung der Elektrizität zu häufigen Unfällen führt, sind pathologisch-anatomische Befunde reichlicher gesammelt und gesichtet worden (Jellinek¹⁵⁾, Boruttau³⁵⁾). Daß lebendes Protoplasma elektrischen Strömen gegenüber sehr empfindlich sein kann, beweisen sowohl Versuche an Pflanzen (Jost¹⁴⁾) wie vor allem die Experimente von Verworn¹⁷⁾ an Protozoen. Verworn konnte zeigen, daß nicht nur die Schließung oder Öffnung des Stromes oder eine Intensitätsschwankung, sondern auch die Dauer des konstanten Stromes als Reiz wirkt. Dieser ist bald ein erregender, bald ein lähmender. Bei dauernder Stromeinwirkung kommt es zum Zerfall des Protoplasmas und zwar wechselnd mit der Protozoenart bald an der Anode, bald

an der Kathode. Je weiter die Zerstörung fortschreitet, um so schwächer wird die Stromwirkung. Der Zerfall wird eingeleitet mit Kontraktionserscheinungen des Protoplasmas, Ausstoßung der Vakuolen und endigt mit Auflösung in einen körnigen Trümmerhaufen. Die von Hermann, Verworn, Ludloff¹⁸⁾ u. a. genauer studierte Galvanotaxis findet nach Coehn u. Barratt¹⁹⁾ ihre Erklärung in den elektrischen Ladungen der Individuen selbst.

Über die Beeinflussung des Bakterienwachstums durch elektrische Ströme liegen nur widersprechende Beobachtungen vor (Literatur bei Gotschlich²⁰⁾ und Th. Müller²¹⁾). Sichergestellt ist eine indirekte Hemmung des Wachstums und Abtötung der Bakterien durch die elektrolytischen Umlagerungen an der Anode und Kathode (Bildung von Cl und HCl an der Anode, Alkalibildung an der Kathode). Auch der Nährboden wird in der Umgebung der Elektroden so verändert, daß kein Wachstum neuingesäter Bakterien stattfindet (Lehmann u. Zierler²²⁾). Die reine Stromwirkung scheint ohne Einfluß auf das Bakterienwachstum zu sein (Thiele u. Wolf^{12a)}). Ebenso wenig ist eine Beeinflussung der Toxine durch strömende Elektrizität festgestellt (Marmier²³⁾, Leduc²⁴⁾).

Bei der Einwirkung auf höhere Tiere und den Menschen sind die Veränderungen an der äußeren Haut in erster Linie zu erwähnen. Bei schwächeren Strömen finden bei Anwendung ungeeigneter Elektroden sekundäre Umlagerungen und damit Schädigungen der Gewebe statt. Wieweit manche Erytheme hierauf, wieweit auf reine elektrolytische Prozesse im Gewebe zurückzuführen sind, bleibt dahingestellt (Mann²⁵⁾). Absichtlich geschieht die elektrolytische Zerstörung der Gewebe bei der Einführung der Elektroden in das Gewebe selbst. Dabei kommt es an der Kathode durch die bei der Wasserzersetzung durch Metallionen freiwerdenden OH-Ionen zur alkalischen, an der Anode durch die H-Ionen zur sauren Reaktion (Leduc^{25b)}, Frankenhäuser^{25a)}).

Die elektrolytischen Zersetzungen toter und lebender Gewebe sind von Kuttner²⁶⁾, Perregaux²⁹⁾, Fischel²⁷⁾, Uter²⁵⁾, Eschle³⁰⁾ histologisch genauer studiert worden. Das Bild der Gewebsnekrose ist an der Anode und Kathode nicht so verschieden, wie man nach der makroskopischen Differenz (feste Gerinnung an der Anode, Verflüssigung an der Kathode) erwarten sollte. Sehr auffällig sind unter den reaktiven Entzündungserscheinungen die starken Verfettungen der Nachbarschaft. Eine Wiederholung der Versuche unter Anwendung der modernen histologischen Technik wäre erwünscht, damit die besonders von Eschle genauer geschilderten Zellveränderungen (wachsartige Degeneration der Muskelfasern, körniger Zerfall, hydropische Quellungen der Bindegewebszellen, Kristallbildungen, Epitheldegeneration der Niere mit Cylinderbildungen, amyloidähnliche Reaktionen usw.) noch weiter analysiert würden.

Sehr wechselnd sind die Befunde an der Haut bei Starkstromverletzungen und Blitzschlägen. Gelegentlich fehlen solche ganz. Nach Jellinek³⁸⁾ muß man beim Blitzschlag unterscheiden: 1. sog. Hautverbrennungen, 2. Haarversengungen, 3. Blutaustritte, 4. lochförmige Gewebsdurchtrennungen, 5. Blitzfiguren. Die Hautverbrennungen sind nicht immer auf äußere Hitzewirkung (gelegentlich völliges Intaktbleiben der Kleidung!), sondern auf innere Kalorienentwicklung (Joulesche Wärme) zurückzuführen. Diese Verbrennungen sind oft von eigenartigem Aussehen, wohl bedingt durch besondere elektrolytische

Prozesse (perlmutterartig glänzende, elastische wie Fremdkörper der Haut eingelagerte Substanzen, Eindringen von Metallpartikelchen, Jellinek).

Gelegentlich zeigen die Brandwunden Neigung zu nachträglicher Vergrößerung nach Ablauf eines Latenzstadiums, ähnlich wie bei der Bildung der Röntgenulcera. So entstehen aus ursprünglich linearen Hautläsionen flächenhafte Narben. Die Verbrennungen zeigen oft symmetrische Lokalisationen, oft folgen sie bestimmten Muskeln. Die Versengung der Haare findet sich am häufigsten am Kopf, zuweilen in Gestalt von Tonsuren mit Randsugillationen. Die Hämorrhagien sind punkt- oder streifenförmig, kommen einzeln oder in Gruppen gestellt vor, mitunter Schrotschußverletzungen nicht unähnlich. Lochförmige Durchtrennungen der Haut, die wie Schußwunden aussehen, kommen ebenfalls vor. Besonders charakteristisch sind die Blitzfiguren, baumförmig verzweigte erythemartige Fleckenstreifen, die von Jellinek auf eine Paralyse der Gefäße zurückgeführt werden. Sie blassen in einigen Stunden ab und in 2—3 Tagen kann ihre Spur vollkommen verwischt sein. Ganz ähnlich sind die Veränderungen bei Starkstromverletzungen, nur fehlen die Blitzfiguren. Dagegen können sich gelegentlich eigenartige Veränderungen der Haut, nämlich fein disseminierte, in Gruppen angeordnete Einzelverbrennungen zeigen, die wohl nicht auf direkten Eintritt des elektrischen Stromes, sondern auf Funkenwirkung zurückgeführt werden müssen (Jellinek). Bei länger dauerndem Kontakt mit dem Strom kann es zu tiefgreifenden Verbrennungen und Zerstörungen, z. B. der Hände, kommen. Die durch starke elektrische Ströme und Blitzschlag an den inneren Organen hervorgerufenen Veränderungen sind sehr mannigfacher Art, die sich klinisch in vorübergehender reflektorischer Hemmung (Shokwirkung, Blutdruckschwankungen) und durch anatomische Läsionen bedingten länger dauernden nervösen Störungen der Herztätigkeit, Albuminurie, Ikterus usw. zeigen. Histologisch sind im Experiment Blutungen in den verschiedensten Organen Degenerationen im Rückenmark, nachgewiesen worden (Jellinek). Über Strukturveränderungen der Ganglienzellen bei Einwirkung stärkerer Induktionsströme berichtet v. Wendt¹⁶⁾. Auch die Beobachtungen von Neumann³¹⁾ und Rollett³²⁾ über Plasmoschise und Hämolyse der roten Blutkörperchen des Warm- und Kaltblüters gehören hierher. Bemerkenswert ist, daß sich gewisse degenerative Prozesse, besonders am Zentralnervensystem, erst ganz allmählich einstellen. Eulenburg³³⁾ beschreibt progressive Gehirnrindenerkrankung nach elektrischen Unfällen. Von dem Sitz der anatomischen Läsionen, die wieder abhängig sind von der Lage und Dichte des Durchströmungsgebietes der Elektrizität (Berührungsstellen des Körpers), wird auch das klinische Bild abhängig sein.

Über den Tod durch Blitzschlag und Starkstrom besitzen wir durch die Arbeiten von Kratter³⁴⁾, Prévost u. Battelli³⁵⁾, Battelli³⁶⁾, Jellinek³⁷⁾ bessere Kenntnis als früher. Die Grenze für den tödlich wirkenden Strom anzugeben, ist sehr schwer. Die Wirkung hängt nicht nur von ihm, sondern auch von dem Widerstand des getroffenen Körpers ab. Unter gleichen Bedingungen wird beim Gleichstrom die Wirkung mit Intensität und Spannung steigen. Sehr selten sind tödliche Verletzungen durch Gleichstrom von 65 Volt Spannung. Nach Jellinek sind Ströme von 100—150 Volt Spannung mit Vorsicht zu behandeln, Spannungen über 200 Volt gefährlich, über 500 Volt meist tödlich. Beim Wechselstrom kommt es nicht nur auf die Spannung, sondern auf die Wechselzahl an. Ist dieselbe gering (ca. 50 in der Sekunde),

so wirken die Ströme bei hoher Spannung tödlich. Ist sie aber sehr hoch (Teslaströme), so sind die Ströme weniger gefährlich oder ungefährlich (d'Arsonval). Nach Borutt⁵⁾, der sich auch auf die Untersuchungen von Nernst beruft, beruht das darauf, daß „die Ionenverschiebungen in dem elektrolytisch leitenden menschlichen Körper, besonders an den semipermeablen Membranen der protoplasmatischen Zellgrenzschichten, solche schnelle Rhythmen nicht mitmachen können, also immer nur Teile der gesamten Potentialschwankungen den Körper treffen“. Von den physiologischen Einwirkungen der Teslaströme kommt vor allem die Steigerung des Blutdruckes in Betracht (Rumpf⁸⁾). Über die verschiedenen Möglichkeiten, unter denen Menschen vom Starkstrom getroffen werden können, berichtet Jellinek. Entweder handelt es sich um Kurzschluß oder um Ableitung nach der Erde bei ungenügender Isolierung des Betroffenen. Die Wirkung hängt ab von dem Schutzwiderstand der Haut einerseits, der Gesamtbeschaffenheit des Körpers andererseits. Der Widerstand der Haut ist für den Menschen sehr groß, 200000—2000000 Ohm am Oberschenkel (bei Neugeborenen nur 18000). Bei Tieren wechseln die Verhältnisse sehr. Während die meisten Tiere, mit der Rachen-Rektummethode gemessen, einen Leitungswiderstand von mehreren Hundert bis 1000 Ohm haben, war bei Pferden gelegentlich nur ein solcher von 16—20 zu ermitteln (Jellinek).

Die verschiedenen Tiere sind sehr verschieden empfänglich. Frösche und Schildkröten sind fast immun gegen den elektrischen Strom (bis zu 10000 Volt), Meerschweinchen, Hunde und Kaninchen sind mittelpfänglich, das Pferd äußerst empfindlich (Gleichstrom von 460 Volt wirkt tödlich).

Die Obduktionen Blitzgetöteter haben außer den oben beschriebenen Hautveränderungen keine auf den Blitzschlag zurückzuführenden Veränderungen ergeben. Eine schnellere Verwesung der Leiche ist nicht mit Sicherheit festgestellt. Dagegen konnte Jellinek sowohl beim Menschen wie auch beim Tierexperimente frische miliare Blutungen im Zentralnervensystem nachweisen. Über die ebenfalls beobachteten Veränderungen der Ganglienzellen bestehen noch Meinungsverschiedenheiten, ob artifiziell oder elektrogen. Ob der Tod beim Menschen durch Veränderungen in der Medulla oblongata (Lähmung des Atmungszentrums, Vagusreizung) oder durch direkte Beeinflussung der Herzganglien oder des Herzmuskels hervorgerufen wird, ist schwer zu sagen. Verschiedene Tiere verhalten sich im Experiment verschiedenen Strömen gegenüber ganz verschieden. Bemerkenswert ist der Versuch von Jellinek, welcher das durch elektrischen Stromeinfluß zum Stillstand gebrachte Tierherz durch erneute Applikation des elektrischen Stromes wieder zum Schlagen bringen konnte. Jellinek glaubt daher, daß in vielen Fällen von Blitzschlag oder Starkstromverletzung nur Shokwirkung vorliegt und daher Wiederbelebungsversuche, energisch genug fortgesetzt, gute Resultate ergeben müßten, falls nicht außer der reflektorischen Hemmung wirkliche anatomische Veränderungen im Nervensystem gesetzt sind.

Über die pathologischen Wirkungen bei absichtlicher Entladung **statischer Elektrizität (Franklinisation)** ist nichts bekannt (Schatzky u. Löwenstern³⁷⁾.

Literatur.

- 1) **J. J. Thomson**, Inaug.-Diss. Elektrizitätsdurchgang in Gasen. 1905. Deutsch von E. Marx.
- 2) **P. Lenard**, Über Kathodenstrahlen. 1906. Nobelvorlesung.
- 3) **E. Riecke**, Lehrbuch der Physik. 3. Aufl. Leipzig 1905.
- 4) **F. Richarz**, Neuere Fortschritte auf dem Gebiet der Elektrizität. 1902.
- 5) **H. Boruttau**, Die Elektrizität in der Medizin u. Biologie. 1906.
- 6) **d'Arsonval**, L'énergie électrique et la matière vivante. Traité de Path. génér. de Bouchard. 1895. I, 645.
- 7) **A. Montier**, Zeitschrift f. Elektrotherapie. 1905. VII, 33.
- 8) **Rumpf**, ebenda 1906. VIII, 33.
- 9) **Eulenburg**, ebenda 1901. 166.
- 10) **B. Danilewsky**, Die physiolog. Fernwirkung d. Elektrizität. 1902. — Pflügers Archiv. 1905. CVII, 452.
- 11) **C. Radzikowsky**, Travaux de Laboratoire de l'Institut Solvay, Bruxelles, zitiert bei Kurella 1899. Zeitschrift f. Elektrotherapie. 1904. VI, 63.
- 12) **Leduc**, Archives d'Electricité méd. 1893.
- 13) **G. Gallerani**, Archives italiennes de Biolog. 1905. XLVII, 159.
- 13a) **G. Thiele u. K. Wolf**, Zentralbl. f. Bakt. 1899. XXV, 650.
- 14) **Jost**, Vorlesungen über Pflanzenphysiologie. 1904. S. 593.
- 15) **S. Jellinek**, Elektropathologie. Stuttgart 1903. Enke.
- 16) **v. Wendt**, Skand. Archiv f. Phys. 1901. XI, 372.
- 17) **M. Verworn**, Allgemeine Physiologie 1901. S. 422.
- 18) **Ludloff**, Pflügers Archiv. 1895. XLIX.
- 19) **A. Coehn u. W. Barratt**, Archiv f. allg. Phys. 1905. V, 1.
- 20) **E. Gotschlich**, Desinfektion. Handb. d. patholog. Mikroorganismen. IV, I. 179.
- 21) **Th. Müller**, Ergebn. d. Phys. 1905. IV, 12. 164.
- 22) **K. B. Lehmann u. F. Zierler**, Arch. f. Hygiene. XLVI, 221.
- 23) **Marmier**, Annales de l'Institut Pasteur. 1896. X, 469.
- 24) **Leduc**, Arch. d'Electricité méd. expér. 1904. XII, 383.
- 25) **L. Mann**, Elektrotherapie. Handbuch d. physik. Therapie. 1901. I. 2. 339.
- 25a) **F. Frankenhäuser**, Die physiolog. Grundlage und die Technik der Elektrotherapie. Stuttgart 1906. Ferd. Enke.
- 25b) **Leduc**, Zeitschrift f. Elektrotherapie. 1904. VI, 289 u. Die Ionen- oder elektrolytische Therapie. 1905.
- 26) **Kuttner**, Die Elektrolyse, ihre Wirkungsweise und ihre Verwendung. Berliner kl. Wochenschr. 1889. Nr. 45—47.
- 27) **W. Fischel**, Prag. med. Wochenschr. 1889. V, 23.
- 28) **Uter**, Zentralbl. f. Gynäk. 1890. Nr. 13.
- 29) **Perregaux**, Untersuchungen über die in toten tierischen Geweben vom galvan. Strom bedingten elektrolytischen Veränderungen. Basel 1892. Schwabe. Zit. bei Eschle³⁰⁾.
- 30) **Eschle**, Virchows Archiv. 1894. CXXXVIII, 371.
- 31) **E. Neumann**, Arch. f. Anat. u. Phys. 1865. 682.
- 32) **Rollet**, Strickers Gewebelehre. 281.
- 33) **Eulenburg**, Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 2. 3.
- 34) **J. Kratter**, Der Tod durch Elektrizität. Leipzig-Wien 1896. Deuticke.
- 35) **Prévost u. Battelli**, Journ. de Phys. et de Path. gén. 1899, 399, 427, 689, 1075 u. 1900, 40, 755.
- 36) **F. Battelli**, Journ. de Phys. et de Path. gén. 1902, 12.
- 37) **S. Schatzky u. A. Löwenstern**, Zeitschr. f. Elektrotherapie u. ärztl. Elektrotechnik. 1901. Heft 1.
- 38) **G. Jellinek**, Encyklop. Jahrbücher. XIII, 89 u. 193. — ebenda. XIV, 159.
- 39) **Jacques Loeb**, Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906.

Kapitel IV.

Der Luftdruck als Krankheitsursache.

Von Ludwig Aschoff, Freiburg.

Die Veränderung des Luftdruckes spielt einen wesentlichen Faktor bei der Beurteilung des Höhenklimas. Seine Wirkungen kommen freilich im Hochgebirge niemals allein zur Geltung, da die veränderten Belichtungsverhältnisse, die elektro-magnetischen Zustände der Atmosphäre, die psychischen Momente eine große Rolle spielen. Indessen lassen sich Veränderungen des Luftdruckes auch experimentell in der pneumatischen Kammer herstellen. In besonderer und oft stürmischer Form, wenn auch wiederum gemischt mit anderen Einflüssen der Atmosphäre, kommt die Luftdruckerniedrigung bei Ballonfahrten zur Geltung. Endlich sind die beim Tauchen und Caissonarbeiten auftretenden starken Luftdruckschwankungen als Krankheitsfaktoren zu erwähnen.

Der Einfluß der Luftdruckveränderung auf die verschiedenen Funktionen der Menschen ist in den Werken von Bert²⁾, Mosso³⁾, Cohnheim⁴⁾, Heller, Mager u. v. Schrötter⁵⁾, Zuntz, Loewi, Müller u. Caspari⁶⁾ in eingehender Weise besprochen.

Eine sehr umfangreiche Diskussion hat die Frage der **Blutveränderungen** im Hochgebirge zu verzeichnen (van Voornveld⁷⁾. Von allen Beobachtern seit Viault ist die Zunahme der roten Blutkörperchen im peripheren Blut mit steigender Höhe festgestellt worden. Grawitz¹⁾ gibt folgende Tabelle:

Es finden sich in:

Christiania im Durchschnitt . . .	4970000	rote Blutk.	(Laache)
Berlin (50 m ü. Meereshöhe)	4647500	" "	(Gottstein)
Hohenhonnet (236 " " " "	5332000	" "	(Schröder)
Zürich (412 " " " "	5752000	" "	(Stierlein)
Görbersdorf (561 " " " "	5800000	" "	(Schröder)
Schönberg (650 " " " "	5887500	" "	(Schröder)
Reiboldsgrün (700 " " " "	5970000	" "	(F. Wolff)
Davos (1560 " " " "	6551000	" "	(Kündig)
Arosa (1800 " " " "	7000000	" "	(Egger)
Kordilleren (4392 " " " "	8000000	" "	(Viault)

Sehr schwer ist die Beurteilung, ob es sich um eine wirkliche oder um scheinbare Vermehrung der roten Blutkörperchen handelt. Mit Recht hebt Grawitz hervor, daß man zwischen der akuten und der dauernden Blutkörperchenvermehrung unterscheiden muß. Sie können ganz verschiedene Ursachen haben. Da bei Ballonfahrten schon nach ganz kurzer Zeit Ver-

mehrung der Zahl der Blutkörperchen (Gaule⁸⁾) ohne Auftreten jugendlicher Formen (v. Schrötter u. Zuntz⁹⁾, Abderhalden¹⁰⁾) beobachtet ist, so scheint die Annahme von Grawitz, Bunge, Abderhalden, daß es sich im wesentlichen um Schwankungen der Plasmanenge durch Übertritt der Flüssigkeit in die Gewebe handelt, gestützt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß Heß¹¹⁾ bei Blutdruckerhöhung auch Vermehrung der Blutkörperchenzahl im venösen Blute und umgekehrt fand. Daß auch im arteriellen Blut bei starker Blutdruckerhöhung die Hämoglobinmenge infolge von Bluteindickung steigt, hat Erb¹²⁾ gezeigt. Es finden also in der Tat plötzliche starke Schwankungen in dem Konzentrationsgrad des Blutes bei Beeinflussung des Blutdruckes statt. Nun sind zwar starke Erhöhungen der Pulsfrequenz, aber nicht des Blutdruckes bei Luftdruckverminderung im pneumatischen Kabinett beobachtet. Die Frage nach der letzten Ursache der akuten Blutkörperchenvermehrung ist also noch eine offene. Nach Grawitz bedingt vermehrte Respiration eine Eindickung des Blutes, wobei die Verdunstung durch die Lunge eine gewisse Rolle spielen mag.

Von diesen schnell einsetzenden Veränderungen des Blutes sind aber die dauernden Veränderungen des Gesamtblutes zu trennen. Nach den neueren Untersuchungen von Bürker¹³⁾ und Zuntz, Loewi, Müller u. Caspari⁶⁾ muß man nach längerem Aufenthalt in verdünnter Luft eine absolute Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen und nicht etwa eine Eindickung des Blutes durch stärkere Verdunstung in der trockenen Gebirgsluft (Grawitz) annehmen. Ein Beweis dafür scheint das Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen in dem Knochenvenenblut und die stärkere Entwicklung des roten Markes bei den Hochgebirgstieren zu sein. Doch sind weitere Kontrolluntersuchungen notwendig. Auch die Hämoglobinmenge erfährt eine absolute Zunahme, auf das Kilogramm Körpergewicht berechnet. Armand-Delille u. Mayer¹⁴⁾ haben ebenfalls in einem Falle histologisch nachweisbare Veränderungen der blutbereitenden Organe gefunden, denen sie jedoch keine Bedeutung beimessen wollen. Sehr bemerkenswert sind die Beobachtungen von Bürker¹³⁾, welche an Tieren im Hochgebirge zunächst eine starke Zunahme, dann eine Abnahme des Eisengehaltes der Leber feststellen konnte. Er glaubt, daß dieses Eisen zur Neubildung von Blut benutzt wird, dessen Eisengehalt von Anfang an steigt und hoch bleibt. Grawitz glaubt, den höheren Eisengehalt der Leber auf eine anfängliche Zerstörung roter Blutkörperchen zurückführen zu müssen. Eine solche, der ersten schnellen scheinbaren Vermehrung folgende Zerstörung könnte sehr wohl der dauernden Vermehrung vorausgehen.

Als Ursache dieser Vermehrung der Blutkörperzahl und des Hämoglobingehaltes muß die Verminderung der Sauerstoffspannung infolge Verminderung des Luftdruckes angesehen werden. Hält man im pneumatischen Kabinett trotz Luftdruckverminderung die Sauerstoffspannung hoch, so tritt keine Blutveränderung auf.

Die Blutveränderung stellt also ein Anpassungsverhältnis an die verminderte Sauerstoffaufnahme dar. Dieselbe tritt bei jungen wachsenden Tieren sehr viel deutlicher auf als bei alten Tieren.

Dem gegenüber glaubt Jacoby³⁶⁾ die Blutveränderungen auf eine dauernde Überfüllung des Venensystems und mangelhafte Füllung des Arteriensystems, welche eine Folge der Luftdruckverminderung sein sollen, zurückführen zu müssen. Ein derartiger Wechsel der Blutverteilung ist aber entgegen den theoretischen Ausführungen Jacobys beim Lebenden nicht nachweisbar.

Bei Erhöhung des Luftdruckes auf $2\frac{1}{2}$ —3 Atmosphären in der Taucherglocke oder in Caissons sind von Heller, Mager u. v. Schrötter keine nennenswerten Veränderungen der Blutkörperchenzahl gefunden worden, auch nicht bei den Arbeitern, die eine dreimonatliche Beschäftigung in komprimierter Luft hinter sich hatten.

Die schon oben erwähnte, durch Luftdruckerniedrigung im Höhenklima auftretende **Pulsbeschleunigung** ist auch im pneumatischen Kabinett beobachtet worden (v. Liebig¹⁵). Schon geringe Höhenunterschiede (500 m) bewirken Vermehrung der Pulszahl. Eine solche Pulsbeschleunigung kann bei krankhaft verändertem Herzen oder Gefäßapparat schwere Schädigungen bedingen (Zangger¹⁶). Bei längerem Aufenthalt in der Höhe geht die Pulszahl wieder zurück. Als Ursache der Pulsbeschleunigung kommen reflektorische Einflüsse in der Lunge oder automatische im Zentralnervensystem in Betracht, welche in der geringeren Sauerstoffspannung der Alveolarluft und schwächeren Sättigung des Blutes mit Sauerstoff gegeben sind. Durch Einatmen von Sauerstoff wird die Pulszahl sofort zum Sinken gebracht (P. Bert). Für die schon bei geringer Höhe eintretende Pulsbeschleunigung kommen auch psychische Effekte, Ausdehnung der Darmgase, Schmerzempfindungen in der gedehnten Paukenhöhle, in Betracht (Zuntz, Loewi, Müller u. Caspari⁶).

In wieweit die gewöhnlichen und außergewöhnlichen Luftdruckschwankungen in der Ebene, z. B. beim Gewitter, einen Einfluß auf den Menschen ausüben, bedarf noch genauerer Untersuchung. Die Häufung mancher Krankheitserscheinungen (Apoplexien, Hämoptoe, Epilepsie) sind mit dem Barometerstand in Beziehung gebracht worden, ohne daß wir die einzelnen auslösenden Faktoren kennen. Bei Erhöhung des Luftdruckes ist eine Verminderung der Pulsschläge die deutlichste und regelmäßigste Veränderung der Zirkulation. Bei 1—3 Atmosphären Überdruck sinkt die Pulszahl durchschnittlich um 15 Schläge.

Der **Blutdruck** erfährt durch Luftdruckveränderung keine nachweisbare Beeinflussung (Camus¹⁷). Die in großen Höhen beobachteten Blutungen aus den Schleimhäuten der Conjunctivae, der Nase, der Luftwege, haben bis jetzt keine hinreichende Erklärung gefunden. Die Angaben über ihre Häufigkeit sind vielfach übertrieben. Wahrscheinlich spielen starke Austrocknungen, Kälte, Winddruck eine wesentliche Rolle. Auf die **Atmung** hat die Luftdruckerniedrigung einen großen Einfluß. Es tritt nicht nur eine Vermehrung der Atmungsfrequenz, sondern in großen Höhen, auch im Luftballon beobachtet, eine periodische Atmung (Cheyne-Stokesches Phänomen) auf. Bei längerem Verweilen in verdünnter Luft sinkt die Atmungsfrequenz wieder. Gelegentlich wird auch eine Abnahme der Frequenz bei Luftdruckerniedrigung beobachtet. In umgekehrtem Verhältnis pflegt die Atmungstiefe zu stehen. Die Atemgröße, d. h. das pro Minute geatmete Luftvolumen, ist fast stets gesteigert. Wird dieselbe jedoch auf den Normalzustand (760 mm Quecksilber, 0° und Trockenheit) reduziert, so ergibt sich eine Verringerung der Atemgröße gegenüber dem Tiefland. Die Vermehrung der Atmungsfrequenz muß nach Zuntz, Loewi, Müller u. Caspari auf die nachweisbare Verminderung der alveolären Sauerstoffspannung, auf eine wohl im Gebirge, nicht aber im pneumatischen Kabinett beobachtete Abnahme der Kohlensäurespannung zurückgeführt werden.

Umgekehrt sinkt die Zahl der Atemzüge bei Erhöhung des Luftdruckes, z. B. bei einem Überdruck von 1,7 Atmosphären um durchschnittlich 3 Atem-

züge in der Minute. Ob die vermehrte Sauerstoffaufnahme in das Blut, wie Heller, Mager u. v. Schrötter früher annahmen, als Ursache dieser Respirationsverlangsamung oder die von v. Liebig betonten physikalischen Einwirkungen auf die Lunge, stärkere Ausdehnung derselben, Druck auf die Vagi, in Betracht kommen, ist noch unentschieden.

Ein Einfluß auf den **Stoffwechsel** ist bei reiner Einwirkung der Luftdruckverminderung nur ausnahmsweise festgestellt worden (Zuntz, Loewi, Müller u. Caspari⁶⁾). Die im Höhenklima beobachtete Vermehrung derselben ist auf andere Faktoren zurückzuführen. Auch eine Beeinflussung der Körpertemperatur durch Luftdruckveränderungen ist nicht bewiesen.

Die Luftdruckverminderung führt zu einer **Ausdehnung der Luft** in dem cavum tympani und zu abnormen Spannungen des Trommelfells, Blutüberfüllung desselben, die sich in schmerzhaften Sensationen äußern. Bei schnellem Ortswechsel in der Vertikalen (Bergwerkfahrten) oder bei starkem Wind kommt auch die saugende Kraft der vorbeistreichenden Luft in Betracht. Die bei Tauchern, Caissonarbeitern beobachteten Blutungen in das Mittelohr, Ekchymosen am Trommelfell, Verletzungen des Trommelfells und Blutungen aus dem Ohr sind meistens auf Überlastung des Trommelfells und der Schleimhautgefäße des cavum tympani bei Erhöhung des äußeren Druckes und Unwegsamkeit der Tube zurückzuführen. Eine Druckerhöhung von 0,1 Atmosphäre in 1 1/2 Minuten darf nicht überschritten werden, ohne daß die genannten Schädigungen des Ohres zu befürchten sind. Bei Naturtauchern, die mit einem Stein beschwert innerhalb einer Minute bis zu Tiefen von 30—40 m hinabsteigen, sind daher Blutungen aus dem Ohr etwas sehr häufiges. Irrtümlicherweise sind diese Erscheinungen seitens des Gehörorgans meist auf die schnelle Dekompression bezogen worden, während vielmehr die schnelle Kompression besonders gefährlich wirkt. Zu den durch plötzliche Luftdruckerhöhungen bedingten Schädigungen und Verletzungen des Trommelfells gehören auch diejenigen, welche bei heftigen Detonationen, z. B. der Geschütze, beobachtet werden (R. Müller).

Die Darmgase erfahren bei schneller Luftdruckverminderung eine bald vorübergehende Ausdehnung, die einen Hochstand des Zwerchfells und eine Verminderung der Vitalkapazität der Lunge bedingen soll (Zuntz u. Gen.). Heller, Mager u. v. Schrötter konnten bei starkem Überdruck kein Tieferücken des Zwerchfells nachweisen.

Am wichtigsten sind die Veränderungen **der Blutgase**. Bei Erhöhung des Luftdruckes steigt der Gasgehalt des Blutes und das Blut wird besonders reich an Stickstoff. Bei plötzlicher Dekompression wird der Stickstoff, wenn derselbe durch eine vorausgegangene Kompression eine Anreicherung erfahren hat, frei. Je länger die Kompression gedauert hat und je stärker sie war, um so eher wird eine Sättigung des Blutes mit Stickstoff eintreten, dessen bei plötzlicher Dekompression freiwerdende Menge auf 1700 cm³ berechnet worden ist. Nachdem bereits Boyle und Musschenbroeck im 17. und 18. Jahrhundert das Freiwerden von Gasblasen bei starker Luftverdünnung im Tierexperiment beobachtet, Hoppe-Seyler diese Tatsache zur Erklärung der bei Caissonarbeitern auftretenden Todesfälle herangezogen und Bert das Freiwerden der Gasblasen bei Wechsel von Kompression und Dekompression an zahlreichen Experimenten sichergestellt hatte und seine Schüler Blanchard und Regnard die infolge der Gefäßverstopfungen mit Gas im Rückenmark auftretenden Erweichungsherde bei den Versuchstieren nachgewiesen hatten,

konnten auch beim Menschen die bei Tauchern und Caissonarbeitern auftretenden Lähmungen und später eintretende Todesfälle auf solche Erweichungs-herde im Zentralnervensystem und die plötzlichen Todesfälle auf Herzlähmung durch Gasüberfüllung des Blutes, besonders des rechten Ventrikels und der Lungengefäße zurückgeführt werden. Schäffer³⁷⁾ beobachtete bei plötzlichen Todesfällen durch momentane Dekompression nach $2\frac{1}{2}$ Atmosphärenüberdruck allgemeines Hautemphysem.

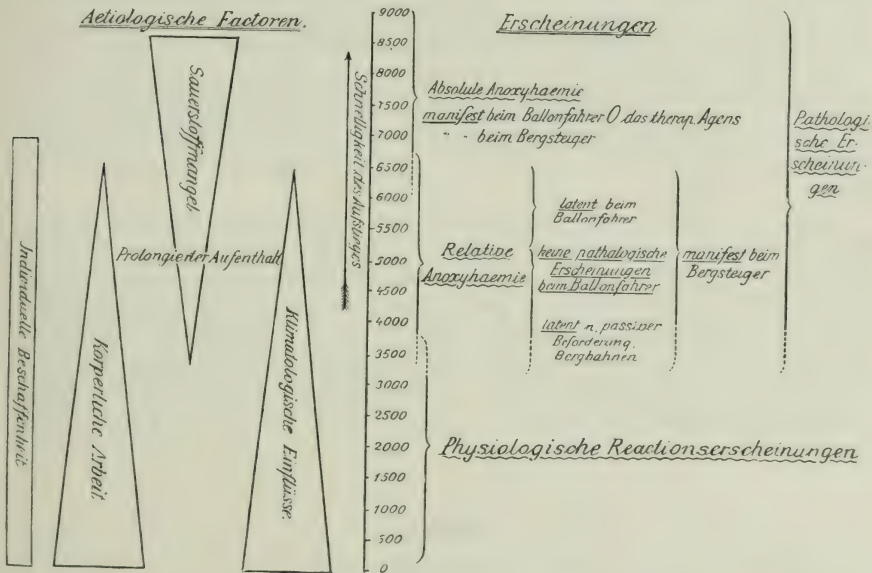
Die Erweichungsherde sind weniger durch Zerreißen der Gefäße und der Gewebe durch das Freiwerden des Gases (v. Leyden¹⁸⁾), als durch embolische Verstopfung oder durch temporäre Herabsetzung der Oxydation durch die langsam die Gefäße passierenden Gasblasen (Heller, Mager u. v. Schrötter⁵⁾, Hoche¹⁹⁾) bedingt. Heller, Mager u. v. Schrötter konnten aus der Literatur nicht weniger als 137 Todesfälle zusammenstellen, von denen 41 Taucher und 96 Caisson- und Tunnelarbeiter betrafen. Die durch Schädigungen des zentralen Nervensystems bei Lebenden beobachteten klinischen Krankheitserscheinungen betreffen die verschiedensten Formen der Motilitätsstörung, hauptsächlich Paraplegie und Parese der unteren Extremitäten, vasomotorische Störung, Ménièreschen Symptomenkomplex, Myalgien, Arthralgien usw.

Über die physikalischen Grundlagen der Gasabsorption im Blute und die Bedeutung der Inhalation von reinem Sauerstoff unter erhöhtem Druck zur Vermeidung der Dekompressionserkrankungen berichten ausführlicher Loewi, Zuntz, v. Korányi, v. Schrötter²¹⁾.

Für die bei **Ballonfahrten** in großen Höhen (über 6000 m) beobachteten pathologischen Erscheinungen, zunehmende Müdigkeit, Muskelschwäche, Schlafsucht, Ohnmachten, welche schließlich, ohne ein Gefühl der Erstickung oder der Atemnot, in den Tod übergehen können, muß die Abnahme der Sauerstoffspannung als Ursache angenommen werden (Bert²⁾, v. Schrötter²¹⁾). An ein Freiwerden von Gasen im Blute ist bei der relativ langsam eintretenden Druckabnahme und den in Betracht kommenden Höhen nicht zu denken. Bei der Fahrt von Tissandier am 15. April 1885 trat der Tod seiner Gefährten Sivel und Crocé-Spinelli bei ungenügender Sauerstoffeinatmung ein, nachdem der Ballon die Höhe von 8000 m überschritten hatte und wieder im Fallen begriffen war. Gross und Berson wurden in der größten bis jetzt erreichten Höhe von ca. 10500 m trotz Sauerstoffatmung ohnmächtig. Bei Höhen über 12500 m ist der Luftdruck bereits so stark gesunken, daß auch bei reiner Sauerstoffatmung keine genügende Sättigung des Blutes mehr stattfindet, der Tod also eintreten muß, falls nicht Sauerstoff unter erhöhtem Druck zugeführt wird. Auch experimentell sind im pneumatischen Kabinett die Wirkungen der verdünnten Luft an Kaninchen festgestellt worden. Die Tiere starben bei schneller Verdünnung auf ca. 6% Sauerstoffgehalt in ca. 1 Stunde. Bei längerem Verweilen in weniger verdünnter Luft (300—400 mm Hg) starben die Tiere nach 2—3 Tagen und zeigten starke Verfettung der Herz- und Skelettmuskulatur, der Leber und Nieren.

Die Luftdruckerniedrigung und die damit verknüpfte Verminderung der Sauerstoffspannung wird auch von Zuntz, Loewi, Müller u. Caspari⁶⁾ und v. Schrötter^{20, 21)} im Anschluß an die schon von Bert aufgestellte Hypothese als wesentliche Ursache der **Bergkrankheit** angesehen, wobei allerdings die mit dem Bergsteigen verknüpfte körperliche Anstrengung einen wichtigen Faktor darstellt. Die Hauptsymptome derselben, zunehmende Müdigkeit und

Schläfrigkeit, werden auch im Ballon und im pneumatischen Kabinett beobachtet. Zu diesen Symptomen treten bei jedem Versuch zur Arbeit Schwindelanfälle, Kopfschmerz, mangelnde Herrschaft über die willkürlichen Muskeln, Atemnot, Herzklopfen. Bei längerem Aufenthalt in großen Höhen treten noch Übelkeit, direkter Ekel vor der Nahrung hinzu. Es besteht eine große Verschiedenheit in der individuellen Disposition, insofern bei einigen Menschen schon in Höhen von 3000 m, bei anderen erst in Höhen über 4000 m die Symptome sichtbar werden, bei anderen schließlich ganz ausbleiben. Dabei scheint die sehr verschiedene Atemtechnik der Menschen, von welcher die alveoläre Sauerstoffspannung abhängt, eine wesentliche Rolle zu spielen. Nach einiger Zeit (Stunden bis Tagen) pflegen die Erscheinungen, vor allem bei Ruhe, wieder zu verschwinden. Nach Mosso²²⁾ soll die Verarmung des Blutes an CO_2 (Akapnie) die Ursache der Respirations- und



Zirkulationsstörungen bei der Bergkrankheit sein, was jedoch von Zuntz u. Genossen, sowie v. Schrötter lebhaft bestritten wird. Die körperliche Arbeit bedingt ein früheres Auftreten der Erscheinungen als bei passiven Aufwärtsbewegungen, z. B. im Ballon. Daß der Sauerstoffmangel (absolute oder relative Anoxyhaemia) nicht die einzige Ursache der Bergkrankheit ist, scheint aus der Tatsache hervorzugehen, daß in den Anden und im Himalaja die Bergkrankheit erst in viel größerer Höhe eintritt, als in den europäischen Alpen. Deswegen hat man in neuerer Zeit die elektrischen Zustände der Atmosphäre, insbesondere auch den Gehalt an Emanation mit zur Erklärung herangezogen (Saake²³⁾). In der Tat hat man die Bergkrankheit in bestimmten Gegenden, in Gebirgspässen besonders häufig auftreten sehen und von den Eingeborenen werden besonders Erze, Pflanzen u. dergl. als Giftspender angenommen. Die Möglichkeit eines schädigenden Einflusses der atmosphärischen Emanation auf den Gesundheitszustand des Menschen muß nach den früher erwähnten experimentellen Untersuchungen an Tieren zugegeben werden, voraus-

gesetzt, daß der Emanationsgehalt der Luft einen nachweisbar stärkeren Umfang erreicht. Endlich kommen für das Eintreten der Bergkrankheit noch zahlreiche sonstige Einflüsse, Kältereize, große Trockenheit, heftiger Wind, starke Sonnenbestrahlung, vor allem auch psychische Effekte als unterstützende Momente in Betracht. v. Schrötter veranschaulicht die Wirkungen der Luftdruckverminderung in vorstehendem leicht verständlichem Schema.

Anhang: Klimatische Faktoren.

Über den Einfluß der klimatischen Faktoren auf den Menschen besteht eine sehr umfangreiche physiologische Literatur, deren Durchsicht zeigt, daß wir von einer genauen Kenntnis dieser vielfach ineinander greifenden Wirkungen noch weit entfernt sind (Rubner²⁶), Assmann²⁴), Schellong²⁵), Glax²⁸), Loewy²⁷)). Eine eingehende Besprechung der zahlreichen physiologischen Probleme, welche die Grundlagen einer Klimatopathologie bilden müssen, wobei unter dem Wort Klima nach Hann³³) „die Gesamtheit der meteorologischen Bedingungen, insofern sie auf das tierische oder vegetabilische Leben Einfluß nehmen“, verstanden sein soll, erscheint deswegen unangebracht. Die physikalischen Faktoren, die bei dem Klima wesentlich in Betracht kommen, die verschiedenen Formen der strahlenden Energie, die Elektrizität, der Luftdruck sind ja in ihren krankmachenden Wirkungen schon erörtert.

Auch alle indirekten Beeinflussungen der menschlichen Gesundheit (mangelnde Abtötung pathogener Bakterien durch fehlende Belichtung und Austrocknung, Verunreinigungen der Luft durch Windströmungen, Förderung der Entwicklung von Zwischenwirten pathogener Protozoen durch klimatische Faktoren usw.) bleiben als dem Gebiet der Hygiene angehörig hier außer Betracht. Noch weniger ist es möglich, die verschiedenen Klimaformen als solche in ihren krankmachenden Einflüssen zu besprechen. Nur die diesbezügliche Literatur sei erwähnt (Brunton³²), Däubler³⁰), Plehn³¹), Lombard²⁹), Gottstein³⁵), Le Noir³⁴)).

Literatur.

- 1) E. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. 1905.
- 2) P. Bert, La pression barométrique. 1878. Paris. Masson.
- 3) A. Mosso, Der Mensch auf den Hochalpen. Leipzig 1899. Veit u. C.
- 4) O. Cohnheim, Ergebnisse d. Physiologie. 1903. II, 1. 621..
- 5) Heller, Mager u. v. Schrötter, Luftdruckerkrankungen. Wien 1900.
- 6) N. Zuntz, A. Loewi, F. Müller u. W. Caspari, Höhenklima und Bergwanderungen in ihrer Wirkung auf den Menschen. Berlin 1905. Bong.
- 7) H. J. A. van Voornveld, Pflügers Arch. 1902. XCII, 1.
- 8) J. Gaule, Pflügers Archiv. 1902. LXXXIX, 119.
- 9) H. v. Schrötter u. N. Zuntz, Pflügers Archiv. 1902. XCII, 479.
- 10) E. Abderhalden, Pflügers Archiv. 1905. CX, 95.
- 11) O. Hess, Archiv f. klin. Med. 1903. LXXIX, 128.
- 12) W. Erb, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1906. LXXXVIII, 36.
- 13) K. Bürker, Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 6. 249.
— Pflügers Archiv. 1904. CV, 480.
- 14) P. Amand-Delille u. A. Mayer, Journal de Phys. et Pathol. générale. 1904. VI, 466.
- 15) G. v. Liebig, Der Luftdruck in den pneumatischen Kammern und auf Höhen. 1898. Braunschweig.
- 16) Th. Zangger, Blätter f. klin. Hydrotherapie. 1903. XIII, 77.
- 17) L. Camus, Journal de Phys. et Path. génér. 1903. V, 643.

- 18) **v. Leyden**, Archiv f. Psychiatrie. **IX**, 316.
 - 19) **Hoche**, Berl. klin. Wochenschr. 1897. Nr. 22.
 - 20) **H. v. Schrötter**, Zur Kenntnis d. Bergkrankheit. Wien, Leipzig 1899. Braumüller.
(Literatur.)
 - 21) — Der Sauerstoff in Prophylaxe und Therapie der Luftdruckerkrankungen. S. A.
aus dem Handbuch der Sauerstofftherapie. Berlin 1904. Hirschwald.
 - 22) **A. Mosso**, Archives italiennes de Biologie. 1905. **LXIII**. 355 u. 467.
 - 23) **Saake**, Münch. med. Wochenschr. 1904. S. 22.
 - 24) **R. Assmann**, Handbuch d. Hygiene von Th. Weyl. 1896. **I**, 251.
 - 25) **O. Schellong**, ebenda 1896. **I**, 303.
 - 26) **M. Rubner**, Handbuch der physikal. Therapie. 1901. **I**, 1. S. 9.
 - 27) **A. Loewy**, ebenda 1901. **I**, 1. S. 113.
 - 28) **J. Glax**, Klimatotherapie. Stuttgart 1905. Ferd. Enke.
 - 29) **H. C. Lombard**, Traité de climatologie méd. 1877. **I**, 393.
 - 30) **K. Däubler**, Die Grundzüge der Tropenhygiene. Berlin 1900. Enslin.
 - 31) **F. Plehn**, Tropenhygiene. Jena 1902. Fischer.
 - 32) **L. Brunton**, The influence of climate upon health and disease. Harrison. 1905.
 - 33) **J. Hann**, 1883. Handbuch der Klimatologie. Stuttgart 1883.
 - 34) **P. le Noir**, Les agents physiques. Traité de Path. générale ed. Ch. Bouchard. 1895.
I, 625.
 - 35) **A. Gottstein**, Ergebnisse der allg. Path. 1899. Lubarsch-Ostertag. **IV**, 50.
 - 36) **C. Jacobj**, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 1.
 - 37) **Schäffer** zit. nach Heller, Mager u. v. Schrötter⁵⁾. **I**, 336.
-

Kapitel V.

Die chemischen Krankheitsursachen. (Allgemeine Toxikologie.)

Von Rudolf Boehm, Leipzig.

I. Giftwirkungen und Gifte im allgemeinen.

Dem Giftbegriff liegt die Vorstellung besonderer durch die chemischen Eigenschaften gewisser Stoffe bedingter Krankheits- oder Todesursachen zugrunde.

Vom Standpunkte der allgemeinen Pathologie sind die durch Gifte im lebenden Organismus hervorgerufenen Vorgänge als pathologische anzusehen, und es ergibt sich die Aufgabe, diese Vorgänge zunächst im allgemeinen zu charakterisieren.

Während über die durch Gifte aller Art bei Menschen und Tieren bewirkten Funktionsstörungen reiche Erfahrungen vorliegen, die den Hauptinhalt der Toxikologie bilden, befinden sich unsere Kenntnisse über das Wesen der Prozesse, die jene Störungen hervorrufen, noch in den Anfängen. Wir müssen aber bei jeder Giftwirkung diese beiden Momente auseinanderhalten und zwischen der Wirkung des Giftes im engeren Sinne und ihren Folgen unterscheiden. Erstere ist unter allen Umständen auf einen elementaren Vorgang zurückzuführen, der sich am Protoplasma lebender Zellen abspielt, sobald ein giftiger Stoff mit ihnen in Berührung kommt. Es ist dabei gleichgültig, ob es sich um einen Mikroorganismus oder um die Zellen eines hochentwickelten Organs handelt, immer ist das Primäre ein Vorgang zwischen Protoplasma und Giftlösung; denn nur dann kann eine Wirkung erfolgen, wenn das Gift in gelöster Form zugegen ist. Verschieden sind je nach der Entwicklungsstufe des dem Gifte ausgesetzten Lebewesens nur die Bedingungen für das Zustandekommen der Einwirkung.

Das Ziel der wissenschaftlichen Toxikologie besteht darin, die Eigenschaften des Giftes und des Protoplasmas ausfindig zu machen, welche für den Ablauf der Reaktion zwischen beiden — die Giftwirkung — maßgebend sind. Die Schwierigkeit, diesem Ziele sich zu nähern, liegt vor allem in dem Stande unseres biologischen Wissens. Die Voraussetzung für die Erkenntnis des Wesens einer Giftwirkung wäre, daß die Eigenschaften des Protoplasmas und die in ihm ablaufenden Lebensprozesse mindestens ebenso genau bekannt wären, wie die chemischen Eigenschaften des Giftes. Wie wenig diese Voraussetzung zutrifft, braucht nicht erörtert zu werden.

Wir wollen die elementare Giftwirkung als Reaktion eines chemischen Agens auf das lebende Protoplasma betrachten und zunächst von solchen Fällen absehen, in denen, wie bei der Wirkung starker Säuren, das Protoplasma grob geschädigt oder zerstört wird. Es fragt sich dann, was man auf Grund von Beobachtungen über die Vorgänge in einem solchen heterogenen System: Giftlösung — Zellprotoplasma — aussagen kann.

Je nach seinen besonderen Eigenschaften wird das Gift entweder ins Innere der Zelle vordringen oder nicht, und im letzteren Falle zunächst nur mit der Grenzschicht des Protoplasmas in innige Berührung kommen. In beiden Fällen ist eine Reaktion möglich.

Mit Hilfe der auf die Erscheinung der Plasmolyse begründeten osmotrischen Methode konnte Overton¹⁾ für eine große Zahl von Stoffen die Frage entscheiden, ob das Plasma von Pflanzenzellen für sie durchlässig ist oder nicht. Er fand, daß sehr viele chemisch indifferenten organischen Verbindungen wie Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Äther, Ester, Ketone usw. mit verhältnismäßig großer Geschwindigkeit und allem Anschein nach ohne aktive Beteiligung des Protoplasmas in die Protoplasten hineindiffundieren, während andere Stoffe, wie z. B. Zucker, besonders aber Salze (Elektrolyte) entweder gar nicht oder doch nur sehr langsam einzudringen vermögen.

Von Zellgebilden des **Tierkörpers** sind zuerst rote Blutkörperchen von Gryns²⁾ und Hedin³⁾ auf ihre Durchlässigkeit für verschiedene im Plasma gelöste Stoffe untersucht worden.

Overton⁴⁾ dehnte später seine Beobachtungen auf Froschmuskeln- und Nerven aus. Alle diese nach verschiedenen Methoden durchgeführten Forschungen hatten im wesentlichen übereinstimmende Ergebnisse und berechtigten zu der Annahme, daß das Protoplasma der Pflanzen- und Tierzelle für gelöste fremde Stoffe im großen und ganzen gleich durchlässig oder undurchlässig ist.

Fast alle schnell diosmierenden Stoffe sind in organischen Lösungsmitteln wie Äther oder fetten Ölen leichter löslich als in Wasser.

Overton¹⁾ stützt auf diese Tatsache die Hypothese, daß fettähnliche Protoplasmabestandteile — die sogenannten Lipoide — die Aufnahmefähigkeit der Zellen für jene Stoffe bedingen. Unter der weiteren Voraussetzung, daß die chemisch meist indifferenten lipoid-löslichen Stoffe mit dem Protoplasma sich nicht chemisch verbinden, sondern sich nur darin auflösen, hat man es dann mit Vorgängen zu tun, bei welchen sich ein Stoff in einem heterogenen System zweier Lösungsmittel verteilt und die unter das Gesetz der chemischen Massenwirkung fallen. Der Teilungskoeffizient des Stoffes für die beiden Lösungsmittel ist dann bestimmend für das Maß seiner Aufnahme ins Protoplasma.

Beziehungen, die sich zwischen den Teilungskoeffizienten narkotisch wirkender Stoffe für Öl und Wasser und der Intensität ihrer narkotischen Wirkung feststellen lassen, bilden bekanntlich die Grundlage für die Theorie der Narkose von Hans Meyer und Overton, auf welche wir in einem späteren Abschnitt zurückkommen.

Über das Verhalten des Protoplasmas gegen Elektrolyte und andere nicht diosmierende, trotzdem aber wirksame Stoffe läßt sich zurzeit nichts sicheres angeben. Auf die Wahrscheinlichkeit einer aktiven Beteiligung des Protoplasma bei solchen Reaktionen an der Grenzschicht desselben hat Overton¹⁾ wiederholt hingewiesen. Pfeffer⁵⁾ betont, daß am Aufbau der Grenzschicht nicht bloß Lipoide, sondern nachweislich auch Proteinstoffe hervorragend be-

teilt sind, und daß durch Wechselwirkung mit diesen Bestandteilen nicht diosmierende Stoffe wie z. B. Metallsalze ihren Weg ins Innere der Zelle finden könnten. Ferner ist zu erwägen, daß schon durch sehr geringfügige Läsionen der Grenzschicht die Permeabilität derselben wesentlich verändert werden kann. Daß dies beim Absterben der Muskelfasern in hohem Maße der Fall ist, wurde von Overton⁶⁾ in seinen Studien über die Wirkung der Kaliumsalze sicher nachgewiesen.

Eine Fülle von Beobachtungen lehrt, daß sich verschiedene Arten von Protoplasma gegen chemische Einflüsse verschieden verhalten. Das für Muskeln und Nerven giftige Kaliumchlorid ist für Flimmerepithelien, Spermatozoen und viele Pflanzenzellen unschädlich (vgl. Overton⁶⁾). Die Kurarwirkung fehlt bei allen bisher daraufhin untersuchten wirbellosen Tieren (Straub⁷⁾). Die Gewebe des Frosches sind für Kantharidin unempfindlich.

Man pflegt derartige Tatsachen und die unverkennbare Lokalisierung von Giftwirkungen im höher entwickelten Organismus in bestimmten Organen und Geweben auf spezifische Affinitäten — Selektion — der Zellelemente für bestimmte chemische Agentien zurückzuführen.

Im wesentlichen stützt sich diese Lehre bis jetzt auf Erfahrungen über die funktionellen Effekte der Giftwirkungen. Andere Tatsachen, die ihr als Stütze dienen, sind spärlich und beziehen sich hauptsächlich auf den Nachweis der Speicherung eines Giftes im Protoplasma seines Wirkungsgebietes.

Die spezifische Affinität des Giftes zu einem Protoplasmabestandteil liegt unzweifelhaft der Wirkung des Kohlenoxyds zugrunde, das sich nach stöchiometrischen Gesetzen mit dem Hämoglobin verbindet. — Im Rückenmark mit Strychnin vergifteter Frösche fand Lovett⁸⁾ das Alkaloid reichlicher als in den übrigen Organen des Körpers. Am Aplysienherz hat Straub⁹⁾ die Speicherung giftiger Alkaloide (Veratrin, Atropin, Strychnin, Kurarin) quantitativ verfolgt. Es ergab sich, daß Gifte auch in einem Organ gespeichert werden können, auf welches sie keine spezifische Wirkung ausüben, der Speichervorgang also noch nicht als Ursache der spezifischen Wirkung ausreicht, wiewohl eine solche ohne Speicherung vorerst nicht beobachtet ist. Veratrin, bei welchem am Aplysienherz Speicherung und spezifische Wirkung zusammenfallen, wurde beim Wirkungsvorgang chemisch nicht verändert, wie es auch beim Strychnin im Rückenmark des Frosches nicht der Fall zu sein scheint. Dagegen wurde das im Aplysienherz gespeicherte, auf das Organ aber nicht spezifisch wirkende Atropin zersetzt.

Auf die biologisch wichtigen Speicherungen von Farbstoffen im Protoplasma, sowie auf die theoretischen Betrachtungen, die in neuerer Zeit auf Grund physikalisch-chemischer Gesichtspunkte und der Ehrlichschen Theorien der Toxinwirkung über Selektion und Speicherung angestellt worden sind, kann hier nur hingewiesen werden (vgl. Ehrlich⁵⁰⁾, Pfeffer¹¹⁾, Spiro¹²⁾).

Der physiologische Effekt, die Folge der primären Reaktion eines Giftes mit dem lebenden Protoplasma kann nur in einer Veränderung der Zellfunktion bestehen und entweder als Zunahme (positive Wirkung) oder als Abnahme (negative Wirkung) der Lebensäußerungen der Beobachtung zugänglich werden. Der Grad dieser funktionellen Wirkungen und häufig auch ihr Vorzeichen ist in der Regel von der Konzentration abhängig, in welcher das Gift mit dem Protoplasma reagiert hat. Es ist eine in weitem Umfange für Pflanzen und Tiere zutreffende Regel, daß Gifte, je nach der Menge, in der sie wirken, Zellfunktionen in positivem oder negativem Sinne beeinflussen

können. Toxikologische Beobachtungen an Tieren zeigen außerdem, daß die funktionelle Wirkung einer und derselben Giftmenge sich häufig aus zwei entgegengesetzten Phasen, einer zuerst auftretenden positiven (erregenden) und einer darauf folgenden negativen (lähmenden) zusammensetzt.

In der Pflanzenphysiologie kennt man zahlreiche Fälle, in denen Stoffe, die in höherer Konzentration das Wachstum hemmen, es in sehr starker Verdünnung beschleunigen. Das gleiche Resultat haben Versuche über die Beeinflussung der Gärtätigkeit durch verschiedene chemische Agentien in wechselnder Konzentration ergeben (vergl. Czapek¹³⁾). Für Pflanzenzellen wird allgemein angenommen, daß dem Protoplasma einverleibte fremde Stoffe als Reize auf die Zelle wirken können, daß sie also irgendwie einen Energieumsatz auszulösen vermögen. Auch unter den Giftwirkungen an Tieren gibt es viele, bei denen die Funktionsänderung einem Reizeffekt wenigstens sehr ähnlich ist und die man auch ziemlich allgemein als Reizwirkungen auffaßt; es ist aber in der Regel auch die andere Auffassung berechtigt, wonach die durch die primäre Reaktion zwischen Gift und Protoplasma bedingte Veränderung des letzteren nicht selbst als Reiz wirkt, sondern lediglich das Verhalten der Zelle gegen die ihr zufließenden normalen physiologischen Funktionsreize modifiziert. Je nach der Natur des Giftes und nach Maßgabe des von der Konzentration desselben abhängigen Grades jener Zustandsänderung im Protoplasma wird die Erregbarkeit der Zelle in positivem oder negativem Sinne verändert. So verlieren die Nervelemente der Hirnrinde nach Aufnahme einer gewissen Menge von Äther oder Chloroform die Empfindlichkeit (Reaktionsfähigkeit) für die ihnen auf den physiologischen Wegen zugeleiteten Reize (Narkose). Durch Einwirkung von Strychnin wird umgekehrt die Erregbarkeit der Rückenmarkszellen physiologischen Reizen gegenüber außerordentlich gesteigert, ohne daß, wie in diesem Falle direkt nachzuweisen ist, bei Fernhaltung physiologischer Reize das Gift selbst als Reiz zu wirken imstande wäre.

Die quantitativen Verhältnisse der Giftwirkungen sind nach zwei verschiedenen Gesichtspunkten von Bedeutung, insofern es sich einerseits um die Abhängigkeit des Wirkungsgrades (Intensität) von der Menge eines Giftes, andererseits um den Vergleich qualitativ ähnlich wirkender Gifte (Toxizität) handelt.

Obwohl man durch Theorie und Praxis unablässig auf quantitativ toxikologische Probleme hingewiesen ist, hat man doch gerade auf diesem Gebiete immer noch mit besonderen Schwierigkeiten zu kämpfen.

Die quantitative Analyse der Giftwirkung hätte zu bestimmen die Größe des toxischen Effektes, die Größe des toxischen Eingriffes und die Abhängigkeit dieser beiden Größen voneinander und von der Zeit zu ermitteln.

Unter relativ einfachen Versuchsbedingungen, bei Beobachtungen an Mikroorganismen, Infusorien, kleinen Wassertieren, isolierten überlebenden Organen lassen sich die quantitativen Verhältnisse einigermaßen übersehen. Wir können solche Objekte in den geeigneten wässrigen Medien beobachten, die Konzentration des in dieses Medium gebrachten Giftes genau bestimmen und für einige Zeit annähernd konstant erhalten. Unter letzterer Bedingung ist anzunehmen, dass sich zwischen dem Giftgehalte des Mediums und des Protoplasmas allmählich ein Gleichgewichtszustand ausbilden wird, dem ein bestimmter Grad der Giftwirkung entspricht. Wir sind dann im Besitz der

zur Messung des einen Faktors der Giftwirkung, des toxischen Eingriffes erforderlichen Daten.

Die Bestimmung des toxischen Effektes, die Messung des Wirkungsgrades ist fast immer nur auf indirektem Wege ausführbar und nach dem Grade der jeweiligen Funktionstörungen zu beurteilen. Jede Wirkung durchläuft stetig verschiedene Intensitätsstufen bis zu einem Maximum; das letztere wenigstens ist in der Regel experimentell mit einiger Sicherheit zu bestimmen. Hier und da können wohl auch verschiedene Grade einer Wirkung gemessen werden, so z. B. bei Versuchen an Muskeln, Nerven, Drüsen usw. durch Untersuchung des Verhaltens gegen abgestufte elektrische Reize, durch die ergographische Methode u. a.

Die direkte Messung der Wirkung könnte von der Bestimmung der im Wirkungsgebiete gespeicherten Giftmenge ausgehen. Straub⁹⁾ hat diesen Weg bei der Untersuchung der Veratrinwirkung am Aplysienherz eingeschlagen und fand, daß mehr Veratrin im Organ gespeichert wurde, als zur Erreichung der maximalen funktionellen Wirkung erforderlich war.

Durch Versuche an Froschlarven bestimmten bekanntlich Hans Meyer¹⁴⁾ und Overton¹⁾ die Toxizität zahlreicher narkotischer Gifte. Bei Stoffen, die wie indifferente Gase und Dämpfe mit der Atmungsluft durch die Lungen dem Organismus einverleibt werden können, läßt sich, wenn auch mit technischen Schwierigkeiten — ähnlich wie bei jenen elementaren Versuchen — auch beim Warmblüter die Dosierung nach der Konzentration des wirksamen Stoffes im äußeren Medium bewerkstelligen und diese Konzentration für einige Zeit annähernd konstant erhalten.

Im übrigen bietet die scheinbar so einfache Bewertung des toxischen Eingriffes große Schwierigkeiten, sobald es sich um etwas größere Genauigkeit handelt. Fast überall da, wo die Verteilung eines Giftes im Organismus durch den Blutkreislauf erfolgt, sind die Verhältnisse so verwickelt, daß über die Mengen des Giftes, die wirklich in Reaktion getreten sind, nichts genaues angegeben werden kann. Man ist bei Beobachtungen am komplizierten Organismus auf die Bezifferung der Gewichtsmenge eines Stoffes angewiesen, die bei einer bestimmten Methode der Einverleibung per os, subkutan oder intravenös zur Erzielung eines bestimmten toxischen Effektes erforderlich ist; man pflegt diese Mengen dann auf die Einheit des Körpergewichtes zu beziehen. Mit welchen Fehlern dieses Verfahren behaftet ist, dessen ist sich wohl jeder Pharmakologe bewußt. Auch die Erhebungen, die kürzlich E. Voit¹⁵⁾ über die Schwankungen des Organgewichtes im Verhältnis zum Körpergewicht angestellt hat, liefern einen Beitrag zur Kritik der Methode. Trotzdem ist sie, wenn auch als Notbehelf, unentbehrlich. Die Fehler lassen sich durch Herstellung möglichst gleichartiger Versuchsbedingungen wenigstens soweit eliminieren, daß Versuchsreihen unter sich vergleichbare Resultate geben können.

Der toxische Effekt nimmt natürlich im allgemeinen zu mit der Größe des toxischen Eingriffes (Dosis); die Intensität oder Geschwindigkeit der Wirkung wächst mit der wirksamen Masse, der Konzentration des Giftes. Die Zunahme erfolgt aber, wie Juckuff¹⁶⁾ in einzelnen Fällen unter einfachen Versuchsbedingungen feststellen konnte, nicht einfach proportional mit der Konzentration, sondern viel rascher als diese; ein gleiches Resultat läßt sich auch aus den in den Arbeiten von P. Bert und von Overton¹⁾ enthaltenen Versuchsdaten entnehmen.

Für jeden Stoff gibt es eine untere Grenze der Konzentration oder Dosis,

in welcher er innerhalb eines variablen Zeitraumes eine eben merkliche Giftwirkung ausübt. Wo die Bestimmung dieses Schwellenwertes unter einfachen und zuverlässigen Versuchsbedingungen möglich ist, kann auf diese Weise die Toleranz oder Resistenz eines Organismus für ein bestimmtes Gift ermittelt werden. Im komplizierten Organismus, wo die Vergiftung durch Vermittelung des Kreislaufes erfolgt, können die Ergebnisse solcher Untersuchungen nicht eindeutig sein und wechseln je nach der Methode der Einverleibung des Giftes. Hier erhalten wir aber zuweilen Aufschluß darüber, in welchem Maße ein Organismus durch die ihm zu Gebote stehenden Mittel einen Stoff unter verschiedenen Umständen zu entgiften vermag. Die gleiche Dosis Curare — um nur ein bekanntes Beispiel anzuführen —, die nach subkutaner Einverleibung tötet, ruft nach Einführung per os kaum merkliche Vergiftungserscheinungen hervor.

Der **Wirkungsverlauf** kann mit dem Maximum der Wirkung sein Ende erreichen. Die Wirkung führt unmittelbar zum Tode der Zelle oder des Organismus und ist nicht wieder rückgängig zu machen. Andernfalls gewinnen mit der Unterbrechung der Giftzufuhr die physiologischen Vorgänge der **Entgiftung** mehr oder weniger rasch das Übergewicht: die Intensität der Wirkung sinkt rascher oder langsamer auf Null, die Wirkung verschwindet.

Bei Stoffen, die leicht ins Protoplasma eindringen und in demselben keine chemische Veränderung erleiden, können Vergiftung und Entgiftung nach Analogie einer umkehrbaren Reaktion im physikalisch-chemischen Sinne erfolgen, indem das vom Protoplasma aufgenommene Gift an das Medium in dem Maße wieder abgegeben wird, als die Giftkonzentration des letzteren abnimmt. Wie unter anderen Umständen die elementare Entgiftung des Protoplasmas verläuft, darüber könnten nur Vermutungen geäußert werden.

Der allgemeinste Entgiftungsfaktor im Organismus ist die Elimination des Giftes auf den physiologischen Wegen der Ausscheidung. Hierüber, sowie über anderweitige Entgiftungsvorgänge soll in einem besonderen Abschnitte ausführlicher die Rede sein.

Die periodische Wiederholung des gleichen toxischen Eingriffes in einen und denselben Organismus führt bei verschiedenen Giften mit der Zeit zu einer quantitativen Änderung des toxischen Effektes. Die Intensität der durch die späteren Eingriffe erzeugten Wirkungen kann gegen diejenige der früheren vermindert oder gesteigert sein. Den ersteren Fall pflegt man als Gewöhnung (erworbene Immunität), den letzteren als kumulative Wirkung zu bezeichnen.

Die häufigere Erscheinung der **Gewöhnung** tritt am prägnantesten bei den narkotischen Giften (Alkohol, Opium, Tabak, Haschisch, Coca, Coniin usw.), etwas weniger unzweideutig bei einzelnen Giften aus der Gruppe der Schwermetalle hervor.

Die Erwartung, auf diesem Gebiete der Toxikologie die Tatsachen und Theorien der Immunität gegen Bakterientoxine verwerten zu können, hat sich bis jetzt nicht erfüllt. Noch für keines der Gifte im engeren Sinne, an welche sich Menschen oder Tiere „gewöhnen“, ist bis jetzt im Organismus derselben ein „Antikörper“ aufzufinden gewesen.

Zunächst ist hier, ehe an Theorien gedacht werden kann, eine möglichst ausgedehnte Experimentalkritik nötig; denn es zeigt sich, daß es fast in jedem Einzelfalle noch an der Grundlage eindeutiger und sicherer Tatsachen fehlt.

Einer der bekanntesten Fälle ist die Gewöhnung von Menschen und Tieren

an Arsenik. Nach neueren Mitteilungen von Cloetta¹⁷⁾ scheint es sich nun bei diesem Zustand überhaupt nicht um eine Immunisierung im engeren Sinne zu handeln. Der Organismus wird nicht weniger empfindlich für das Gift, sondern er erstarkt allmählich in dem Vermögen, es zurückzuweisen. Nachdem schon frühere Beobachtungen gelehrt hatten, daß bei Tieren nur nach der Giftzufuhr per os ein gewisser Grad von Gewöhnung zu erzielen ist, fand Cloetta, daß ein per os weitgehend (gegen 2,5 g!) immunisierter Hund rasch der Arsenikvergiftung erlag, als ihm $\frac{1}{62}$ der Giftmenge subkutan injiziert wurde, die er per os (in Substanz) ohne Spur einer Vergiftung ertrug. Außerdem konstatierte Cloetta die sukzessive Abnahme der Arsenausscheidung im Harn trotz gesteigerter Zufuhr per os. Die scheinbare Giftfestigkeit gegen Arsenik beruht daher wahrscheinlich auf Vorgängen an den resorbierenden Apparaten der Intestinalschleimheit, vielleicht nur einer Steigerung des schon physiologisch gegebenen Auswahlvermögens des Darmepithels.

Als mögliche Ursache der Gewöhnung an Narkotica, insbesondere an Alkohol und Morphin, hat man die Fähigkeit des Organismus ins Auge gefaßt, diese Stoffe bei habitueller Zufuhr in progressivem Maße zu zersetzen, wobei es sich um eine ähnliche Anpassung wie im vorhergehenden Falle handeln würde, durch welche das Gift unschädlich gemacht wird. Nach den Beobachtungen von Faust¹⁸⁾ und Cloetta¹⁹⁾ scheint in der Tat der Umfang der Zersetzung des Morphins im Tierkörper während der Gewöhnung zuzunehmen. Daß aber dieser Umstand als Ursache für die verschiedenen Erscheinungen der Gewöhnung, z. B. den Morphinumhunger, die feine Reaktion des Morphinisten auf Verminderung der Morphindosis, ferner die stürmischen Symptome nach brüsker Entziehung des Narkoticums bei Potatoren und Morphinisten nicht entfernt ausreicht, liegt auf der Hand. Gewöhnung und chronische Vergiftung gehen meist ohne scharfe Grenze ineinander über; es ist unmöglich, die progressiven Störungen zu beurteilen, die durch die habituelle Reaktion des Giftes mit dem Protoplasma bedingt sind.

Kumulative Wirkungen werden verhältnismäßig seltener beobachtet. Die in der Bezeichnung „kumulativ“ ausgesprochene Erklärung kann für die beiden etwas genauer bekannten Fälle, die Wirkungen des Strychnins und der Digitalis, wohl zutreffend sein. Die Summierung einzelner periodisch aufeinander folgender Effekte muß um so leichter erfolgen, je langsamer jeder einzelne Effekt abklingt, oder, was etwa dasselbe bedeutet, je fester das Gift im Wirkungsgebiet verankert ist. Über die kumulative Wirkung der Digitalisglykoside sind von Fränkel²⁰⁾ Beobachtungen angestellt, die ein sehr langsames Abklingen der Wirkung einzelner Dosen und die Abhängigkeit der kumulativen Wirkung von der Dauer der Pausen zwischen je zwei Dosen dartun. Die langsame Ausscheidung des Strychnins ist auch für den Menschen nachgewiesen und außerdem bekannt, daß sich die Dauer der Wirkung minimaler Strychninmengen bei Winterfröschen auf viele Tage ausdehnt. —

Das Bestreben, gesetzmäßige Beziehungen zwischen den Eigenschaften der Stoffe und ihrer Wirkung aufzufinden, hat seit geraumer Zeit mannigfache Forschungen angeregt. Seit dem Emporblühen der Strukturchemie hat man sich mit Vorliebe mit der Frage beschäftigt, von welchen Eigentümlichkeiten der chemischen Konstitution organischer Körper die Art und Intensität ihrer Wirkung im Tierkörper abhängt. In neuerer Zeit sind mit der Entwicklung der physikalischen Chemie die Berücksichtigung der physikalischen Eigen-

schaften und besonders die Gesichtspunkte der Ionenlehre mehr in den Vordergrund gerückt worden.

Eine große Zahl zum Teil wertvoller Beobachtungen ist auf diese Weise angehäuft; das Ziel, Gesetze zu erkennen, erscheint aber mit der Vertiefung der pharmakologisch-toxikologischen Forschung eher in weitere Ferne gerückt. Eine zu freigebige Aufzählung von Einzelheiten kann keine besondere Belehrung bieten; wir müssen es versuchen, eine Auswahl zu treffen, welche die wichtigeren allgemeinen Gesichtspunkte einigermaßen hervortreten läßt.

Elektrolyte. Binäre Elektrolyte, Säuren, Basen und Salze sind in wässriger Lösung in verschiedenem Grade elektrolytisch dissoziiert. Die Wirkung einer Elektrolytlösung kann durch die Ionen oder die elektrisch neutralen Moleküle des Elektrolyts bedingt sein. Ionenwirkungen sind anzunehmen, wenn sich die Intensität der Wirkung vom Grade der elektrolytischen Dissoziation abhängig erweist, oder wenn Elektrolyte mit gemeinschaftlichem Kation oder Anion qualitativ gleiche Wirkungen entfalten. So ist die Intensität der Wirkung verdünnter Säuren auf biologische Objekte, z. B. Mikroorganismen — ebenso wie die Stärke der Säuren im chemischen Sinne — von dem Grade ihrer Dissoziation, von der Konzentration der Wasserstoffionen abhängig, also eine Ionenwirkung (Paul u. Krönig²¹). Einfache Salze des Quecksilbers oder Bleis rufen, gleichgültig, an welche Säure das Metall gebunden ist, die gleichen spezifischen Quecksilber- oder Bleiwirkungen hervor, ebenso wie sich die Jodwirkung durch Jodkalium oder Jodnatrium und die Bromwirkung durch Bromkalium oder irgend ein anderes Bromid herbeiführen läßt. Diese spezifischen Wirkungen sind daher als Ionenwirkungen anzusprechen; das eine mal sind die Kationen Hg^+ oder Pb^+ , das andere mal die Anionen J^- oder Br^- die spezifisch wirksame Komponente. Paul u. Krönig haben auch für Metallsalze die Abhängigkeit der Intensität der Wirkung auf Milzbrandsporen vom Dissoziationsgrade der betreffenden Salze in wässriger Lösung nachgewiesen.

Wenn ein giftiges Element in einer sogenannten komplexen Verbindung enthalten ist, in deren wässriger Lösung es nicht als elementares, sondern als komplexes Ion dissoziiert auftritt, können die spezifischen Giftwirkungen ebenso wie die chemischen Ionenreaktionen vollständig fehlen.

Dreser²²) zeigte, daß Kalium-Quecksilberthiosulfat, in welchem das Quecksilber Bestandteil des komplexen Anions $\text{Hg}(\text{S}_2\text{O}_3)_2^{--}$ ist, für Hefezellen und auch für das isolierte Froschherz so gut wie ungiftig und nicht imstande ist, eine Quecksilberwirkung hervorzurufen. Ähnliches gilt von den komplexen Kobalt-, Chrom- und Rhodiumammoniumsalzen, die alle durch die Komplexbildung die spezifische Metallionenwirkung verloren haben (Bock²³)).

Verfügt der Organismus über die Mittel, die komplexen Verbindungen zu zerlegen, so kommen die spezifischen Wirkungen der elementaren Ionen zustande; so wirkt das im Warmblüterorganismus weniger beständige Kalium-Quecksilberthiosulfat beim Warmblüter, wenn auch langsamer, wie ein anderes nicht komplexes Quecksilbersalz.

Das Beispiel der oben erwähnten komplexen Metallammoniake zeigt außerdem, daß auch den komplexen Ionen spezifische und von denen der elementaren total verschiedene Wirkungen zukommen können. Kobaltammoniumnitrat äußert die charakteristische Nervenendwirkung des Kurarins (Bock).

Durch die Ionenlehre ist also begreiflich geworden, wie die Komponenten eines Salzes getrennt ihre spezifischen Wirkungen ausüben können. Der Vorgang der Ionenwirkung bleibt dabei freilich zunächst noch unaufgeklärt.

Der Anteil der elektrisch neutralen Moleküle, die je nach dem Grade der elektrolytischen Dissoziation in jeder Elektrolytlösung mehr oder weniger reichlich neben den Ionen vorhanden sind, an der Wirkung einer Lösung ist nicht immer mit Sicherheit zu bestimmen; höchst wahrscheinlich sind diesen Molekülen die osmotischen Wirkungen, die allgemeine Salzwirkung (Schmiedeberg²⁴), größtenteils wohl auch die Ätzwirkungen zuzuschreiben.

Allen Kaliumsalzen ist die lähmende Wirkung auf die Muskeln eigentümlich. Während aber Muskeln in mit dem Blute isotonischen Lösungen von Kaliumchlorid oder Kaliumnitrat je nach der Kaliumkonzentration mehr oder weniger rasch ihre Erregbarkeit definitiv verlieren und absterben, können sie in viel kaliumreicheren Lösungen von Kaliumphosphat oder Kaliumtartrat sehr lange Zeit verweilen, ohne dauernd geschädigt zu werden, sind zwar während des Aufenthaltes in der kaliumhaltigen Lösung unerregbar (gelähmt), erlangen aber nach Überführung in Ringersche Flüssigkeit rasch ihre normalen Eigenschaften wieder. Overton⁶), dem wir diese Beobachtungen verdanken, vermutet, daß die rein lähmende Wirkung von den Kaliumionen, die dauernd schädigende von den elektrisch neutralen Molekülen des Kaliumchlorids oder Kaliumnitrats herrührt.

Die Mehrzahl der giftigeren Elemente wirkt in Form elektropositiver Kationen. Wo solche verschiedenwertig auftreten, wissen wir nicht immer, welche Stufe die Wirkung ausübt und ob verschiedenen Stufen verschieden starke Wirkungen zukommen. Als Anionen wirken Arsen, Selen, Tellur, Schwefel, Chrom (teilweise), Wolfram, Molybdän.

Berücksichtigt man das Molekulargewicht, so zeigt sich, daß innerhalb von Gruppen in ihrem chemischen Verhalten ähnlicher Elemente wie der Alkali- und Erdmetalle und der Halogene bei gleicher Qualität die Intensität der Wirkung eine gewisse Abhängigkeit vom Molekulargewicht erkennen läßt. Grützner²³), Weinland²⁶) und Blumenthal²⁷) kamen hinsichtlich obiger drei Gruppen bei Versuchen mit äquimolekularen Lösungen an Nerven, Flimmerepithelien und Muskeln zu dem Ergebnis, daß mit steigendem Molekulargewicht die Intensität der erregenden Wirkung wächst, die der schädigenden abnimmt. Unter den Alkalimetallen bildet Kalium, unter den Halogenen das enorm giftige Fluor eine Ausnahme von obiger Regel.

Im übrigen zeichnen sich zwar manche stark giftige Elemente, wie Quecksilber (200), Blei (206), Wismut (208), Uran (240) durch sehr hohe Molekulargewichte aus, doch sind bis jetzt gesetzmäßige Beziehungen der Molekulargröße zur Wirkung sonst nirgends nachgewiesen.

Fast alle Abteilungen des chemischen Systems der **organischen Kohlenstoffverbindungen** sind mit Rücksicht auf die Abhängigkeit der pharmakologischen Wirkung von der chemischen Konstitution durchforscht worden. Im großen und ganzen ist man durch diese Untersuchungen über den Wirkungscharakter der wichtigsten Konstitutionstypen sowie auch darüber orientiert, nach welchen Normen sich innerhalb homologer Reihen und sonstiger Gruppen ähnlicher Verbindungen die Intensität der Wirkung ändert. Man weiß, daß cyclische Kohlenstoffverbindungen (aromatische Reihe) im allgemeinen giftiger sind als Derivate der Fettreihe, daß in beiden Reihen Zahl und Stellung von Hydroxylen Eintritt von Alkyl, Halogen oder anderen Atom-

gruppen mannigfach die Wirkung beeinflusst. Insoweit sich hierbei überhaupt Regeln erkennen lassen, sind sie fast immer nur innerhalb engerer Grenzen gültig. Erst in neuester Zeit hat man auf den Umstand Rücksicht genommen, daß mit Änderungen in der chemischen Konstitution gewöhnlich auch die physikalischen Eigenschaften der Stoffe, Löslichkeit, Flüchtigkeit, osmotisches Verhalten usw., sich ändern, und da es wesentlich von solchen physikalischen Eigenschaften abhängt, ob ein Stoff mit dem Protoplasma in Wechselwirkung treten kann, müssen sie auch als die für die Wirkung in erster Linie maßgebenden bezeichnet werden. Das schließt natürlich nicht aus, daß ein Stoff, nachdem er vermöge seiner physikalischen Eigenschaften in Reaktion getreten ist, je nach seiner chemischen Eigenart im Protoplasma verschiedenartige Prozesse auslöst. Solange es nicht möglich ist, diese Vorgänge zu verfolgen und zu charakterisieren, wird es vergebliches Bemühen sein, den Zusammenhang von Konstitution und Wirkung aufzudecken. Da im zweiten Abschnitte mehrere wichtigere spezielle Fälle besprochen werden, können wir hier auf die Mitteilung von Einzelheiten verzichten.

Die **Klassifikation der Gifte** ist nach verschiedenen Gesichtspunkten versucht worden. Bald ist man von den chemischen Eigenschaften der Stoffe ausgegangen und hat die Gifte einfach nach dem chemischen System geordnet, wie es in den meisten Hand- und Lehrbüchern der Toxikologie älterer und neuerer Zeit geschehen ist, bald hat man die Verschiedenheiten der Vergiftungserscheinungen als Einteilungsprinzip gewählt und so „ätzende“, „scharfe“, „narkotische“ Gifte unterschieden, endlich ist auch die Wirkung, auf einzelne Organe, Blut, Muskeln, Herz, Nerven, Drüsen usw. in den Vordergrund gestellt oder sind die Gifte nach Typen ihrer Wirkung in verschiedene Gruppen eingeordnet worden. Alle diese Systeme sind brauchbar, insofern sie eine große Zahl von Tatsachen in eine gewisse, mehr oder weniger äußerliche Ordnung bringen. Das rein chemische Einteilungsprinzip berücksichtigt nur den einen Faktor des Wirkungsvorganges — das giftige Agens —, nicht den anderen, das lebende Organ mit seinen spezifischen Eigenschaften. Die Klassifikation nach den von der Wirkung betroffenen Organen in Blut-, Muskel-, Nerven-, Herzgifte liegt zwar der biologischen Betrachtung näher, abgesehen aber davon, daß sie auf eine beschränkte Zahl besonderer Fälle sich erstreckt und keineswegs das ganze Gebiet der in Betracht kommenden Erscheinungen umfaßt, kann sie zu dem Mißverständnis führen, daß es sich um Stoffe handelt, die nur auf Blut, Muskeln, Nerven usw. wirken, was bekanntlich in keinem Falle zutreffend ist.

Es kann demgegenüber zugegeben werden, daß die Gliederung der Giftwirkungen nach der Eigentümlichkeit der ihnen zugrunde liegenden biologisch-chemischen Vorgänge dem Ziele einer rationellen Klassifikation näher kommen und an Stelle eines Systems der Gifte ein solches der Giftwirkungen setzen würde. Ein Versuch dieser Art ist von O. Loew²⁵⁾ unternommen worden. Die hier zu überwindenden Schwierigkeiten sind schon oben (S. 198) angedeutet worden.

Zur Gewinnung einer allgemeinen Übersicht kann man mineralische (anorganische) Gifte, künstlich dargestellte giftige organische Verbindungen, Pflanzengifte und Tiergifte unterscheiden. Es dürfte hier ausreichend sein, auf die Eigenart und Verbreitung giftiger Substanzen im Pflanzenreich und Tierreich etwas näher einzugehen.

Die unstreitig wichtigste Gruppe der **Pflanzengifte** sind die Alkaloide,

ausnahmslos stickstoffhaltige, bei gewöhnlicher Temperatur meist feste und kristallisierbare, seltener flüssige und flüchtige Kohlenstoffverbindungen mit mehr oder weniger stark basischen Eigenschaften, der Konstitution nach, soweit sie bekannt ist, heterocyklische, oder Komplexe homo- und heterocyklischer Moleküle, Derivate des Pyrrolidins, Pyridins, Chinolins und Isochinolins, in der Mehrzahl tertiäre, in der Minderzahl sekundäre Amine und Ammoniumbasen.

Die Zahl der bis jetzt bekannten natürlichen Alkaloide beläuft sich auf ca. 160; von ca. 60 ist die chemische Konstitution mehr oder weniger genau bekannt. Besonders in der Gruppe der Alkaloide hat die Erforschung der chemischen Konstitution viele interessante Tatsachen über den Zusammenhang von Konstitution und Wirkung ans Licht gebracht.

Die Erscheinung, daß Alkaloide, die ihrer Konstitution nach Karbonsäureester sind, durch die Verseifung ihre spezifische Giftwirkung ganz oder teilweise verlieren, kehrt beim Arekolin, dem Methylester des Arekaidins (Marmé²⁹), beim Kokain, dem Methylester der Benzoyltropinkarbonsäure (Stockman³⁰) und dem Yohimbin, dem Methylester des Noryohimbins (Franz Müller³¹) wieder.

Das Aconitin, das neben drei freien ein acetyliertes Hydroxyl enthält, verliert seine enorme Giftigkeit fast vollständig durch Eliminierung des Acetyls (Cash u. Dunstan³²). Kodein, der Methyläther des Morphins, ist im Organismus viel beständiger, aber auch viel weniger narkotisch wirksam als das Morphin mit freiem Hydroxyl.

Diese und viele ähnliche Beobachtungen haben der synthetischen Chemie wertvolle Handhaben für die künstliche Darstellung von therapeutisch brauchbaren Derivaten, Variationen und Nachahmungen natürlicher Alkaloide geboten (vergl. hierüber Fränkel³³).

Zahlreiche natürliche Alkaloide sind optisch aktiv. In einigen Fällen ist es gelungen, die optischen Antipoden und die Racemkörper (inaktive Gemische der beiden aktiven Formen) getrennt darzustellen. Der Vergleich der Wirkungen des natürlichen l. Kokains und des aus diesem künstlich zu gewinnenden d. Kokains hat für das letztere eine etwas rascher eintretende, aber auch rascher verschwindende anästhesierende Wirkung ergeben (Poulsen³⁴). Das natürliche l. Nikotin ist nach Mayor³⁵ für Meerschweinchen doppelt so giftig wie d. Nikotin. Noch viel prägnantere Wirkungsdifferenzen haben Cushny³⁶ und Cushny u. Peebles³⁷ für die optischen Isomeren des Hyoscyamins und Hyoscins (Skopolamin) nachgewiesen. l. Hyoscyamin wirkt intensiv lähmend auf die Nervenendapparate der Drüsen, Iris und des Herzens; dem d. Hyoscyamin fehlt diese Wirkung fast ganz, dafür hat es eine stärker erregende zentralnervöse Wirkung. Die Wirkung des Racemkörpers, des natürlichen Atropins, stellt gewissermaßen die Resultierende der Wirkungen der beiden Antipoden dar; ganz ähnliche Differenzen stellten sich für Rechts-, Links- und racemisches Hyoscin (Skopolamin) heraus.

Als das für den Menschen giftigste Alkaloid darf man nach den bisherigen Erfahrungen das kristallisierte Aconitin bezeichnen; nicht ganz 4 Milligramm davon bewirkten in einem Falle den Tod eines gesunden Mannes (Busscher³⁸). Die Verbreitung der Alkaloide im Pflanzenreich ist abgesehen von den Kryptogamen eine ziemlich allgemeine, aber sehr ungleichmäßige; die Dikotylen weisen zahlreichere alkaloidführende Familien auf als die Monokotylen; besonders alkaloidreich sind die Familien der Ranunculaceen,

Berberideen, Papaveraceen, Strychneen und Rubiaceen. In einer Pflanzenart finden sich oft mehrere verschiedene, meist aber chemisch miteinander verwandte Alkaloide, in größter Zahl — ca. 16 — wohl im Mohn (*Papaver somniferum*, Opium); zuweilen kommen gleiche Alkaloide in verschiedenen Spezies derselben Familie vor (z. B. Solanaceae, Cinchoneae usw.).

Über die Entstehung und Bedeutung der Alkaloide im Stoffwechsel der Pflanze ist wenig bekannt; gewöhnlich sind sie in den Organen der Pflanze (Blätter, Rinde, Wurzel, Samen) je nach der Vegetationsperiode ungleichmäßig verteilt, fast immer aber in relativ sehr geringen Mengen vorhanden (vergl. Czapek³⁹).

Eine zweite Gruppe für die Toxikologie wichtiger Pflanzenstoffe bilden die Glykoside, chemisch meist indifferente, in Äther unlösliche, in Wasser mehr oder weniger, in Alkohol in der Regel leicht lösliche, feste Körper von meistens intensiv bitterem Geschmack. Unter der Einwirkung hydrolytischer Fermente oder verdünnter Mineralsäuren zerfallen sie in mehr oder weniger kompliziert gebaute Moleküle und einen oder mehrere Körper der Zuckergruppe und können daher als ätherartige Verbindungen verschiedener Zuckerarten bezeichnet werden.

Die Konstitution der mit Zucker gepaarten Molekularkomplexe der stärker giftigen Glykoside ist mit wenigen Ausnahmen noch unbekannt.

In größter Ausdehnung finden sich in den phanerogamen Familien als „omnicellulär“ verbreitete stickstofffreie Endprodukte des pflanzlichen Stoffwechsels (Czapek l. c.) die Glykoside der Saponingruppe; sie sind von sehr verschiedener Giftigkeit, wirken durchwegs hämolytisch und mehr oder weniger stark schädigend auf das Protoplasma tierischer Zellen (Kobert⁴⁰).

Weniger verbreitet, aber durch große Toxizität ausgezeichnet sind die Glykoside, die man gewöhnlich in die Gruppe der spezifischen Herzgifte zusammenfaßt; sie finden sich besonders verbreitet in der großen Familie der Apocynaceen (*Apocynum*, *Adenium*, *Acocanthera*, *Nerium*, *Strophanthus*) außerdem in Lilifloren (*Convallaria*, *Scilla*), Ranunculaceen (*Adonis*, *Helleborus*), Artrocarpeen (*Antiaris*), Scrophulariaceen (*Digitalis*) (vergl. Schmiedeberg⁴¹).

Nitrilglykoside. Die in den Samen, Rinden und Blättern vieler Pomaceen und Prunaceen, den bitteren Mandeln, Pflaumen- und Pfirsichkernen, Kirschlorbeerblättern usw. vorkommenden Glykoside Amygdalin und Laurocerasin enthalten Glukose oder Maltose mit einem nitrilhaltigen aromatischen Rest gepaart und spalten unter der Einwirkung von Emulsin oder verdünnten Säuren als giftige Komponente Blausäure ab. Neuerdings sind in dem Dhurrin, Phaseolunatin und Lotusin noch weitere blausäureabspaltende Glykoside entdeckt worden.

Ob die auch außerdem häufig in Pflanzen, zuweilen, wie bei *Pangium* und *Hydnocarpus* (Flacourtiaceae), sehr reichlich gefundene Blausäure immer ihre Entstehung der Spaltung von Nitrilglykosiden verdankt, ist noch nicht entschieden (vergl. Czapek l. c.).

Die auf die Familie der Cruciferen beschränkten Senfölglykoside gehören kaum noch in den Bereich der Toxikologie. Die bei ihrer hydrolytischen Spaltung auftretenden Senföle (Derivate der Isothiocyansäure) bewirken intensive örtliche Reizungserscheinungen.

Ätherische Öle, Balsame und Harze sind Sekrete des Pflanzen-

organismus und in chemischer Hinsicht Gemenge zahlreicher verschiedener Kohlenstoffverbindungen. Als typische Bestandteile der ätherischen Öle sind die Kohlenwasserstoffe der Terpenreihe ($C_{10}H_{16}$; $C_{10}H_{18}$) und ihre Sauerstoffverbindungen ($C_{10}H_{16}O$; $C_{10}H_{18}O$) zu bezeichnen, der Konstitution nach gehören sie teils der Fettreihe an (aliphatische Terpene mit offener Kohlenstoffkette, wie Geraniol, Linalool, Citral usw.), teils der hydroaromatischen Reihe (cyklische Terpene: Pinen, Phellandren, Kampfer usw.); die Glieder der aliphatischen Gruppe sind unter Umständen leicht in solche der cyklischen überzuführen (Citral-Cymol). Die cyklischen Terpene stehen auf der anderen Seite in naher Beziehung zur aromatischen Reihe.

Neben den Terpenkörpern sind in den hierher gehörigen Naturprodukten sehr häufig Stoffe der aromatischen Reihe, so Kohlenwasserstoffe (Styrol), Phenole (Thymol, Eugenol), Phenoläther (Anethol, Safrol), aromatische Säuren (Benzoësäure, Zimmtsäure), Laktone von Oxyssäuren (Kumarin), Säureester (Styracin, Cinnamein), Aldehyde (Zimmtaldehyd) usw., enthalten. Unter den flüchtigen Anteilen finden sich endlich auch einfachere Derivate der Fettreihe, Alkohole, Äther, niedere Fettsäuren und ihre Ester, seltener Aldehyde und Ketone.

Die Bedeutung dieser außerordentlich zahlreichen Stoffe für die Toxikologie ist nicht sehr groß; nur wenige Glieder der hydroaromatischen und aromatischen Gruppe, wie Kampfer, Thujon, Pulegon, Sabinol und Safrol, zeichnen sich durch etwas intensivere Giftwirkung auf den Warmblüterorganismus aus.

Eine weitere, wenn auch kleine, so doch chemisch wohl charakterisierte Gruppe von Pflanzengiften bilden die Stoffe der Filixsäurereihe; es sind dem Typus des Di- und Triphenylmethans entsprechende Methylenverbindungen homologer, ketonartig mit je einem Buttersäurerest verbundener Phloroglucine, bis jetzt nur als wirksame Bestandteile der als wurmtreibend bekannten Farnkräuter und der Blüten des Kosobaumes aufgefunden.

Die chemischen Eigenschaften der scharfen Pflanzengifte, insoweit sie nicht zu den Senfölen und Terpenkörpern gehören, sind so verschieden, daß sie eigentlich nur ihrer Wirkung nach in eine besondere Gruppe zusammenzufassen sind; ihre chemische Konstitution ist nur in einzelnen Fällen, so für das Anemonin der Ranunculaceen aufgeklärt.

Einige wenige Pflanzengifte verhalten sich in ihren Eigenschaften und Wirkungen wie Bakterientoxine, so das Abrin der Yequiritkörner von *Abrus precatorius* (Martin⁴²), das Ricin und Crotin der Ricinus- und Crotonsamen (Kobert u. Stillmarck⁴³), Elfstrand⁴⁴), das Robin aus der Rinde von *Robinia pseudacacia* (Power⁴⁵). Kobert⁴⁶) hält ein „Toxin“, das Phallin, für den giftigen Bestandteil des Knollenblätterschwammes (*Amanita phalloides*), der bekanntlich am häufigsten tödliche Pilzvergiftungen verschuldet, und nach Harmsen⁴⁷) enthält auch der Fliegenschwamm (*Amanita muscaria*) neben Muskarin ein gegen Hitze unbeständiges Toxin. Das sog. Heufieber wird durch ein in den Pollenkörnern von Gramineen enthaltenes Toxin veranlaßt (Dunbar⁴⁸).

Über den chemischen Charakter dieser verschiedenen „Toxine“ läßt sich noch kein endgültiges Urteil abgeben. Sowohl Abrin wie Ricin sind aber jedenfalls nicht als Toxalbumine anzusehen, da sie von Hausmann⁴⁹) und Jacoby⁵⁰) unbeschadet ihrer Wirkung soweit gereinigt werden konnten, daß sie keine Eiweißreaktionen mehr gaben. Ehrlich⁵¹) gelang es, Tiere

gegen Abrin und Ricin zu immunisieren und die weitgehende Analogie dieser Gifte mit den Bakterientoxinen darzutun.

Tiergifte. Bei den Tieren, denen ein Gift augenscheinlich als Waffe im Kampfe ums Dasein dient, findet es sich hauptsächlich in den Sekreten von Drüsen. Diese Giftapparate sind dann entweder mit mechanischen Instrumenten des Angriffs oder der Verteidigung zweckmäßig verbunden, wie in den Giftstacheln der Insekten, den Giftzähnen der Schlangen usw., oder es sind gewöhnliche, auch bei verwandten Spezies vorhandene Drüsen, lediglich ausgezeichnet durch spezifisch giftige Bestandteile ihres Sekretes, wie z. B. die Hautdrüsen der Salamander und Kröten.

Bei den Giftschlangen ist das Gift bekanntlich nicht nur im Sekret der Giftdrüse, sondern auch im Blutplasma des Tieres enthalten und findet sich dort auch bei solchen Arten, die zwar Giftdrüsen besitzen, aber nicht mit Giftzähnen bewaffnet sind.

Tiere oder Teile solcher können sich ferner als giftig erweisen, auch ohne daß irgend ein „Zweck“ dieser natürlichen Einrichtung uns erfindlich ist; als Beispiel hierfür kann die Giftigkeit des Blutserums der Muränen (Aalserum) dienen.

Endlich produziert der Stoffwechsel notorisch ungiftiger Tiere und des Menschen verschiedene Stoffe, die man als Gifte, wenn auch nicht immer als spezifische Tiergifte bezeichnen kann. Hinsichtlich der Spezialliteratur über Tiergifte und Gifttiere sei auf die Monographie von Faust⁵²⁾ verwiesen.

Nur in vereinzelten Fällen ist über die chemische Natur und Zusammensetzung von Tiergiften etwas näheres bekannt. Die Hautsekrete der Salamander (*S. maculosa* und *S. atra*) enthalten alkaloidähnliche Basen (Samandarin, Samandaritin, Samandatin), die wie Krampfgifte wirken. Samandaritin ist nach Faust⁵³⁾ ein Derivat des Isochinolins. — Aus dem Hautsekret der Kröte (*Bufo vulgaris*) isolierte Faust⁵⁴⁾ zwei stickstofffreie Körper, das giftigere Bufotalin und das weniger giftige, aber kristallisierbare Bufonin, Stoffe, welche die charakteristischen Wirkungen der Digitalisglykoside hervorrufen, also in erster Linie Herzgifte sind.

Das japanische Fugufischgift, enthalten in den Ovarien mehrerer Tetrodonarten, verdankt nach Takahashi und Inoko⁵⁵⁾ seine giftigen, -zentral und peripher lähmenden Wirkungen dem kristallisierbaren Tetrodonin und der amorphen Tetrodonsäure.

Das in *Lytta vesicatoria* und vielleicht auch in anderen Käfern der Meloidenfamilie enthaltene kristallisierte Kantharidin ist eine Laktonsäure der hydroaromatischen Reihe und leitet sich vom Orthoxylol ab. Bemerkenswert ist seine nahe Verwandtschaft nach Wirkung und chemischer Konstitution mit dem Anemonin der Ranunculaceen, deren Blätter einzelnen Meloëarten (z. B. dem Maiwurm) im Larvenzustande als Nahrung dienen (Hans Meyer⁵⁶⁾).

Die meisten anderen Tiergifte verweist man in die Kategorie der Toxine und Toxalbumine; man versteht darunter amorphe, kolloidale mehr oder weniger thermolabile Produkte der Zelltätigkeit, die zunächst nicht nach bestimmten chemischen Eigenschaften oder durch eine bestimmte durch die Analyse zu erhaltende chemische Zusammensetzung, sondern lediglich durch ihre physiologischen Reaktionen zu charakterisieren sind.

Die Vermutung, daß man es mit giftigen Eiweißkörpern zu tun habe, hat sich bis jetzt in keinem derjenigen Fälle bestätigt, wo eine genauere che-

mische Untersuchung möglich war; sowohl beim Ricin und Abrin als auch bei dem Hämolyisin des Kobragiftes (Preston Kyes⁵⁷) und wie Faust⁵²) mitteilt, auch bei dem Neurotoxin dieses Schlangengiftes (Ophiothoxin), gelangt man schließlich zu wirksamen Produkten, die entweder stickstofffrei sind, oder wenigstens keine Eiweißreaktionen mehr geben.

Die natürlichen, vom Tierkörper produzierten Toxine sind ferner häufig, vielleicht immer Gemenge von Stoffen verschiedener Wirkung, wie es nach Ehrlich auch für das Diphtherietoxin und andere Bakterientoxine gilt. In den meisten Schlangengiften, im Gifte der Skorpione, der Spinnen usw. sind Hämolyisine verbreitet, die allerdings meist nur in vitro rote Blutkörperchen auflösen. Bei letzterem Vorgange spielt das Lecithin eine wichtige Rolle. Das Hämolyisin des Kobragiftes und anderer Schlangengifte verbindet sich mit diesem normalen Bestandteil der roten Blutkörperchen zu sogenannten Lecithiden, wobei nach Ehrlich'scher Terminologie das Gift als Amboceptor das Lecithin als Endokomplement an sich kettet und dadurch die Avidität der cythophilen Gruppe des Amboceptors — seine hämolytische Wirkung — bedeutend erhöht wird. Preston Kyes⁵⁸) konstatierte außerdem, daß das Neurotoxin des Kobragiftes, das die schweren Vergiftungserscheinungen bedingt, nicht vom Lecithin gebunden wird, so daß dieses Schlangengift also durch das Lecithinverfahren in zwei verschiedene toxische Komponenten — Hämolyisin und Neurotoxin — zerlegt werden kann.

Die Gifte der Viperiden und einiger Kolubriden enthalten nach Flexner und Flexner und Noguchi⁵⁹) noch ein drittes Toxin, das Hämorrhagin, das wahrscheinlich durch Schädigung der Gefäßendothelien die starken örtlichen Wirkungen des Bisses der Viperiden, die hämorrhagischen Ödeme usw. verursacht.

Die toxinartigen Tiergifte haben mit den Bakteriengiften auch die Eigenschaft gemein, im Körper lebender Tiere die Entstehung sogenannter Antikörper hervorzurufen, die mit den giftigen Stoffen zu unwirksamen Verbindungen sich vereinigen. Es gelingt, Tiere gegen Schlangengift zu immunisieren und ihr Serum in der Therapie des Schlangenbisses zu verwerten. Das bekannte Antivenin von Calmette ist nur zur Unterdrückung der Wirkung des Kobragiftes und anderer im wesentlichen neurotoxischer Schlangengifte geeignet; gegen die lokalen Wirkungen des Hämorrhagins ist es unwirksam. Neuerdings wird durch sukzessive Immunisierung gegen beide Giftkategorien „polyvalentes“ Serum hergestellt (Calmette⁶⁰).

Die Fäulnisgifte sind Produkte der Lebenstätigkeit von Mikroorganismen, Substanzen, die entweder im Stoffwechsel dieser Lebewesen gebildet werden oder bei der durch sie bewirkten Zersetzung ihres Nährbodens entstehen.

Eine chemisch gut charakterisierte Gruppe von Fäulnisstoffen bilden verschiedene basische Körper. Dem von Schmiedeberg⁶¹) aus faulender Hefe dargestellten Sepsin schlossen sich in der Folge von Selmi⁶²), Brieger⁶³) u. a. aufgefundene und von Selmi als Ptomaine oder Leichenalkaloide bezeichnete Stoffe an, deren Konstitution hauptsächlich durch Brieger erforscht wurde. Sie gehören der Reihe der Amine, Diamine und Ammoniumbasen an. Manche dieser Stoffe, wie z. B. das Kadaverin (Pentamethylen-diamin) und das Putrescin (Tetramethyldiamin) sind ungiftig; nur wenige, wie das Neurin, Muskarin und Mydalein (ein Diamin unbekannter Konstitution), gehören zu den stärker wirkenden Giften. Es läßt sich nichts

darüber sagen, welche dieser Stoffe bei Vergiftungen mit fauligen Substanzen eine Rolle spielen.

Das Sepsin scheint nach den bakteriologischen Untersuchungen von E. Levy⁶⁴) ein Produkt des Hauserschen Fäulnisbacillus (Proteus) zu sein. Nach Faust⁶⁵), der es kürzlich von neuem isolierte, analysierte und auch die leicht erfolgende Umwandlung derselben in Kadaverin (Pentamethylendiamin) konstatierte, ist es wahrscheinlich ein Di-oxy-kadaverin. Die dem Symptombilde der Cholera oder der akuten Arsenvergiftung entsprechenden Erscheinungen der Sepsinvergiftung bei Tieren machen es wahrscheinlich, daß die choleriformen Nahrungsmittelvergiftungen durch Sepsin oder ein verwandtes Gift hervorgerufen werden.

Im übrigen ist die Pathogenese dieser Intoxikationen noch sehr wenig aufgeklärt. Manche derselben sind höchst wahrscheinlich auf die direkte Einführung virulenter Bakterien (Bakter. Coli, Streptokokken u. dergl.) mit den Nahrungsmitteln in den Verdauungskanal zurückzuführen.

Das durch eine besonders intensive und eigentümliche Wirkung auf das Nervensystem ausgezeichnete Botulin (Ptomatropin) oder Wurstgift ist das Produkt des von van Ermengem⁶⁶) entdeckten anaeroben Bacillus botulinus und gehört zu der Kategorie der Bakterientoxine. Die Gifte, welche die durch Fischfleisch, Muscheln, Austern, Käse, Milch usw. hervorgerufenen Nahrungsmittelvergiftungen verursachen, sind wenig erforscht (vergl. Kunkel⁶⁷).

Im Gebiete der klinischen Medizin hat in neuerer Zeit die Lehre von der **Autointoxikation** Bedeutung erlangt; sie geht von der Erfahrung aus, daß Störungen der Funktionen der Ausscheidungsorgane schwere Krankheitserscheinungen hervorrufen können, deren Deutung als Vergiftungen in der notorischen Giftigkeit verschiedener Stoffwechselprodukte eine Stütze findet. Gegenwärtig bezeichnet man im allgemeinen als Autointoxikationen Krankheitsbilder, die durch die resorptive Wirkung normaler oder abnormer Stoffwechselprodukte bedingt sind. Die Schärfe dieser Definition wird durch den Umstand beeinträchtigt, daß man diejenigen Gifte, die bei den chemischen Vorgängen in den Zellen und Geweben als intermediäre oder Endprodukte entstehen und die etwa dem Begriffe der Leukomaine entsprechen, und giftige Körper, die durch die Lebenstätigkeit von Mikroben und Parasiten innerhalb des Organismus gebildet werden, nicht streng auseinanderhält. So werden fast allgemein die Wirkungen der bei der Darmfäulnis oder bei der Zersetzung des Harns in der Blase lediglich durch bakterielle Einflüsse produzierten Gifte, vielfach auch die freilich noch hypothetischen Gifte der Darmhelminthen (Botryocephalus; Anchylostomum) zu den Autointoxikationen gezählt, während man die von pathogenen Schizomyceten produzierten Toxine in ein anderes Gebiet der Pathologie verweist.

Außer den lange schon bekannten, unter Umständen giftigen Stoffwechselprodukten Kohlensäure, Gallensäuren, Ammoniak, Karbaminsäure, Oxalsäure, Schwefelwasserstoff, hat man in neuerer Zeit noch manche andere, wie Aceton, Acetessigsäure, Milchsäure, Oxybuttersäure, Cholin, die bei der Darmfäulnis gebildeten Phenole und Toxine usw. mit der Autointoxikation in Zusammenhang gebracht, außerdem aber eine solche auch in anderen Fällen angenommen oder vermutet, wo etwa der Harn oder das Blutserum von Kranken beim Tierversuch giftige Wirkungen aufwiesen oder wo vorerst überhaupt noch keine tatsächlichen Anhaltspunkte für die Existenz eines besonderen Giftes

gegeben sind. Die letztgenannten entziehen sich von vornherein der toxiologischen Betrachtung. Kohlensäure und Schwefelwasserstoff muß man als ausreichende Ursachen von Autointoxikationen gelten lassen, wenn auch die sog. Hydrothionämie (Senator⁶⁸) meist Fäulnisvorgängen, also Mikroorganismen ihre Entstehung verdankt, und die nachweisbare Bildung von Schwefelwasserstoff im Organismus und seine Anwesenheit im Blute keineswegs immer typische Vergiftungserscheinungen zur Folge hat.

Bei der Ammoniamie (ammoniakalische Gärung des Harns in der Blase), Cholämie (Icterus gravis) und Urämie haben die giftigen Wirkungen des Ammoniaks, der Gallenbestandteile und der normaliter durch die Nieren ausgeschiedenen Auswurfstoffe des Stoffwechsels zwar einen mehr oder weniger erheblichen Anteil, sind aber als Ursachen für die Gesamtheit der bei diesen Autointoxikationen dargebotenen Erscheinungen lange nicht ausreichend. Es macht sich hier noch eine große Lücke in unseren Kenntnissen fühlbar.

Daß eine abnorme Säurebildung im Stoffwechsel, sei es Oxybuttersäure, Milchsäure oder eine andere Säure, in Form der allgemeinen Säurewirkung, auf welche wir später ausführlicher zurückkommen, schwere Autointoxikation verursachen kann, ist nach neueren Forschungen nicht mehr zu bezweifeln. Dagegen ist es durchaus fraglich, ob dem Aceton in dieser Beziehung eine Bedeutung zukommt.

Die Folgen der Thyreodektomie verlaufen zwar unter vergiftungsähnlichen Erscheinungen, auch ist die Giftigkeit des Blutes thyreodektomierter Tiere beobachtet, die Natur der Stoffwechselgifte, die der Organismus, der Schilddrüse beraubt, nicht mehr unschädlich zu machen vermag, ist unbekannt.

In den letzten Jahren ist mit Eifer von verschiedenen Autoren das Vorkommen von Cholin im Blute und in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Erkrankungen des Nervensystems verfolgt worden. Den positiven Befund ist man geneigt, als eine Folge pathologischen Zerfalls von Nervensubstanz (Lecithin usw.) anzusehen und ihm diagnostische Bedeutung zuzuerkennen, andererseits ist auch die Möglichkeit der Autointoxikation durch die stetige Wirkung des Cholins betont worden (vergl. die einschlägige Literatur bei Halliburton⁴⁴⁵). Die Toxizität des Cholins ist bekanntlich geringfügig. Neuere Versuche von v. Hoeslin²⁰⁴) bestätigen, daß es auch nach Zufuhr relativ großer Mengen nicht unverändert im Harn nachzuweisen ist und jedenfalls im normalen Stoffwechsel zersetzt wird.

Auch das Vorkommen anderweitiger giftiger Stoffwechselprodukte im Harn von normalen und kranken Individuen kann hier im Anschluß an die Frage der Autointoxikation in Kürze besprochen werden. Man fand, daß der Urin gesunder und kranker Menschen bei Tieren, intravenös injiziert, mehr oder weniger stark giftig wirkt. Der Gegenstand ist besonders in der französischen Literatur vielfach erörtert und die Toxizität des Harns bei verschiedenen Krankheiten als „urotoxischer Koeffizient“ (Bouchard) bezeichnet worden. Die Isolierung irgend eines bestimmten Giftes aus dem Harn war aber bei diesen Untersuchungen niemals geglückt. Erst kürzlich gelang es Achelis⁴⁴⁵), Kutscher und Lohmann⁴⁴⁶) bei Verarbeitung größerer Mengen von Harn gesunder Frauen eine Anzahl mehr oder weniger giftiger Basen (Methylguanidin, Novain, Reduktonovain, Gynasin, Mingin, Vitiatin) in reiner Form darzustellen und zu analysieren. Von diesen Basen sind der Konstitution nach Novain und Reduktonovain dem Cholin, Methylguanidin

und Vitiatin dem Kreatin nahestehend; über ihre Toxizität und Wirkungsweise ist noch wenig bekannt; jedenfalls erhält aber die Frage der Harngifte durch diese Ergebnisse eine festere Grundlage. Hinsichtlich der verschiedenen Krankheitsbilder, die als Autointoxikationen aufgefaßt worden sind, sowie auch der Spezialliteratur verweisen wir auf Lubarsch u. Ostertag⁶⁹⁾, Albu⁷⁰⁾ Ewald⁷¹⁾, E. Magnus-Alsleben⁷²⁾.

II. Die Verteilung der Giftwirkung im Organismus.

1. Örtliche Wirkungen.

Die von chemischen Agentien bei der ersten Berührung mit Teilen des lebenden Körpers gesetzten Veränderungen bezeichnet man als **örtliche Wirkungen**. Die primäre Reaktion mit den Gewebeelementen vollzieht sich hier im Gegensatz zu der resorptiven Wirkung ohne Vermittlung der Blutzirkulation. Es leuchtet ein, daß der Begriff der örtlichen Wirkung nur für den Organismus des Menschen und der höheren Tiere einen besonderen Sinn hat. Bei der Resorptivwirkung bestimmt und beschränkt der Mechanismus der Resorption die Konzentration, in welcher ein Gift mit den Elementen der verschiedenen Gewebe in Berührung kommt. Bei der örtlichen Wirkung kann diese Konzentration eine beliebige sein.

Daß örtliche Wirkungen sich häufig mit resorptiven kombinieren müssen, ist selbstverständlich. Berührungs- oder Applikationsorte können alle Gewebe sein, wenn auch praktisch und in der Regel nur äußere Haut, Schleimhäute und Wundflächen in Betracht kommen.

Wir fassen zuerst den Fall ins Auge, daß die Reaktion des Giftes auf die Gewebeelemente das Absterben der letzteren, **die chemische Nekrose**, zur Folge hat. Diese Wirkung kann durch Stoffe von sehr verschiedenen Eigenschaften — Säuren, Basen, Salze, Halogene, Alkohole, Phenole usw. — hervorgerufen werden. Es handelt sich um Eingriffe, im Effekte gleich der mechanischen Zertrümmerung oder der Einwirkung hoher Temperatur, um die Wirkungen, die man in der Toxikologie als **korrosive** oder als **Ätzungen** bezeichnet und häufig so definiert, daß sie mit anatomischen Veränderungen der betreffenden Gewebe verbunden sind. Solche anatomischen Veränderungen sind aber je nach den Graden der Wirkung sehr verschieden und entziehen sich besonders in den Grenzfällen häufig ganz der Beobachtung. Es erscheint uns daher richtiger, das Hauptgewicht auf das Absterben der Zellelemente zu legen und die chemische Nekrose als Änderung des natürlichen kolloidalen Zustandes (Koagulation oder Verflüssigung) und der chemischen Zusammensetzung des Protoplasma durch eine irreversible Reaktion zu definieren.

Die Reaktionen, die zur Zellnekrose führen, versuchen wir im nachstehenden an einzelnen typischen Beispielen etwas näher zu charakterisieren.

Im allgemeinen ist hervorzuheben, daß alle diese Vorgänge in erster Linie Konzentrationswirkungen sind. Für jedes der Agentien gibt es einen Konzentrationsgrad, in welchem es nicht mehr nekrotisierend auf das Zellprotoplasma wirkt, so daß dann, je nach der chemischen Eigenart des Agens, verschiedene andere, nicht zum Untergang der Zelle führende, umkehrbare Reaktionen stattfinden und diesen entsprechende physiologische Wirkungen bedingen können.

Die zur chemischen Nekrose führenden Reaktionen sind ferner innerhalb

weiter Grenzen von den spezifischen Eigenschaften verschiedener Zellen unabhängig. Die bei der Einwirkung nekrotisierender Gifte auf verschiedene Lebewesen, auf Bakterien, Pflanzenzellen, niedere Tiere, auf verschiedene Organe und Gewebe des Menschen und höherer Tiere — z. B. auf Epidermis und Schleimhäute — hervortretenden Unterschiede, nach welchen man verschiedenen Zellen eine verschiedene Resistenz zuschreibt, sind nur quantitativ; es gibt überall eine Konzentration, bei welcher die Nekrose doch erfolgt. In der Regel lassen sich derartige Differenzen durch die von der Verschiedenheit der Diffusionsbedingungen abhängige verschiedene Geschwindigkeit der Reaktion erklären.

Säuren. Daß stärkere Säuren die tierischen Gewebe verändern und abtöten, ist bei Vergiftungen mit Säuren mehr oder weniger augenfällig. Die Mineralsäuren haben daher von jeher als Prototyp der korrosiven Gifte gegolten.

In der Toxikologie begnügte man sich lange damit, die Ätzwirkung der Säuren auf ihre starken chemischen Affinitäten, ihre koagulierenden und wasserentziehenden Eigenschaften zurückzuführen. So einfach der Vorgang ihrer Wirkung aber auch bei oberflächlicher Betrachtung erscheinen mag, so sind wir doch noch weit entfernt davon, ihn genauer beschreiben und in seine wesentlichen Faktoren zerlegen zu können. Auch hier handelt es sich um Konzentrationswirkungen; es tritt aber die Frage hinzu, ob bei den weiten Grenzen der Konzentration, innerhalb deren Säuren das Protoplasma töten, der Wirkungsvorgang nach seiner chemischen Seite bei verschiedenen Konzentrationen nur quantitativ oder auch qualitativ verschieden ist, ob es also qualitativ immer der gleiche chemische Prozeß ist, wenn eine Zelle in einer konzentrierteren oder in einer verdünnteren Säurelösung abstirbt.

Die Stärke der Säuren in wässriger Lösung wird heutzutage nach dem Grade der elektrolytischen Dissoziation — nach der Konzentration der Wasserstoffionen in der Maßeinheit äquimolekularer Säurelösungen gemessen.

Die Untersuchungen, die zur Zeit über Ionenwirkungen von Säuren vorliegen, erstrecken sich größtenteils auf Mikroben und isolierte Zellen und Gewebe. Bei Versuchen mit Milzbrandsporen gelangten Paul u. Krönig²¹⁾ zu dem Ergebnis, daß die verdünnteren anorganischen und die organischen Säuren im allgemeinen entsprechend der Konzentration der Wasserstoffionen sporentötend wirken. Gleichfalls im Sinne einer Wasserstoffionenwirkung der Säuren lassen sich die Resultate der Untersuchungen von Weinland²⁶⁾ an den Flimmerepithelien des Froschrachens, und von Blumenthal²⁷⁾ an Froschmuskeln verwerten. In äquivalenten Lösungen von Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure stiegen die Grade der Wirkung mit dem Dissoziationsgrade in der Reihenfolge Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salzsäure; organische Säuren wirkten viel schwächer; hier ließ sich die Zunahme der Wirkungsintensität dem wachsenden Molekulargewicht anpassen.

Daß die Wasserstoffionen nun aber nicht allein die Wirkung der Säuren bedingen, sondern daß auch andere chemische Eigenschaften derselben eine wichtige Rolle spielen, dafür finden sich besonders in den Arbeiten von Paul u. Krönig Anhaltspunkte. In der Konzentration von Normallösungen zeigten einbasische Säuren, nämlich HCl (3,6 ‰), HBr (8,1 ‰), HNO₃ (6,2 ‰) und HClO₃ (8,4 ‰) trotz annähernd gleich starker Dissoziation doch sehr bedeutende Unterschiede in der Intensität der sporentötenden Wirkung. Die Salpetersäure wirkte nun bedeutend, die Chlorsäure wenigstens merklich stärker

als die Salzsäure. Die Flußsäure vollends, obwohl sie viel weniger als die anderen Säuren dissoziiert ist, war die stärkst wirkende von allen. Insoweit nicht wie bei der Flußsäure spezifische Giftwirkungen der Anionen anzunehmen sind, muß man daher auch undissoziierten Säuremoleküln einen wesentlichen Anteil an der Wirkung zuerkennen, besonders wenn es sich um stärkere Konzentrationen handelt.

In der Toxikologie hat die Schwefelsäure früher allgemein als stärkste, d. h. giftigste Säure gegolten. Leider lassen die praktischen Erfahrungen der Toxikologie nur sehr beschränkte Schlüsse zu, da die Konzentrationen der Säure, die zur Vergiftung führten, nur selten genauer zu ermitteln sind. Schwefelsäure ist in wässriger Lösung viel weniger dissoziiert als Salzsäure und verhält sich zu letzterer ihrer Stärke nach etwa wie 65:100. Demnach müßte Salzsäure fast doppelt so giftig sein als Schwefelsäure. Nach den bei Menschen und an Hunden beobachteten Vergiftungen per os ist dies aber nicht der Fall, es sind wenigstens keine auffallenden Differenzen hervorgetreten.

Eine Eigenschaft der Schwefelsäure, die die Intensität ihrer örtlichen Wirkung im Vergleich mit anderen Säuren steigern kann, ist ihr starkes Wasseranziehungsvermögen, beruhend auf dem niedrigen Dampfdruck konzentrierter wässriger Lösungen der Säure. Bei Salpetersäure, Chlorsäure und Chromsäure können in ähnlicher Weise Oxydationsvorgänge die Wirkungsintensität am Zellprotoplasma steigern. Da es sich in solchen und ähnlichen Fällen um Eigenschaften der Säuremoleküle handelt, die in verschiedenen Graden vielen Säuren zukommen, wird man die durch sie bedingten Wirkungen nicht zu den spezifischen zählen wollen und eine solche nur da annehmen, wo, abgesehen von den Wirkungen des Wasserstoffions und des undissoziierten Säuremoleküls, eine auch in anderen Verbindungen wiederkehrende Wirkung des Anions — bei der Flußsäure des Fluorions, bei der Blausäure des Cyanions — bekannt ist.

Auf welche Weise die Wasserstoffionen oder die Säuremoleküle mit dem Zellprotoplasma reagieren, wissen wir noch nicht. Wir kennen auch nur oberflächlich die sichtbaren bei der Säurenekrose lebender Zellen auftretenden Veränderungen. A. Lesser⁷³⁾ fand z. B. die Magenepithelien nach Einwirkung konzentrierter Schwefelsäure in ihrer Form und Anordnung nicht verändert, den Kern mehr oder weniger verdickt, aber immer wohl erhalten. Die Zellen waren stärker lichtbrechend als normal und erschienen bei stärkerer Vergrößerung fein granuliert oder homogen, aber beträchtlich starrer als unter normalen Umständen.

Korentschewsky⁷⁴⁾ gibt an, daß *Paramecium caudatum* und *Vorticella mikrostoma* in wässriger Salzsäure 1:2300 entsprechend einer $\frac{1}{90}$ Normallösung sofort absterben und unter dem Mikroskop Gerinnung des Protoplasmas erkennen lassen. In einer solchen Verdünnung müßte es sich, da die Säure nahezu vollständig dissoziiert ist, vorwiegend um die Wirkung der Wasserstoffionen handeln.

Die Epithelien der Darmschleimhaut sind nach den Beobachtungen Lessers⁷³⁾ Säuren und anderen Ätzmitteln gegenüber empfindlicher als die Magenepithelien. Interesse bieten auch die Versuche von Friedheim⁷⁵⁾. Er ließ doppelt-normale (1 Mol. zu 500 g H₂O) Lösungen von Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure und Milchsäure auf die Beugefläche von Ober- und Vorderarm normaler Menschen jedesmal 24 Stunden lang einwirken und verfolgte die auf diese Weise hervorgerufenen Hautveränderungen. Der

höchste Grad der Wirkung — Verschorfung der Haut — trat unter 24 Beobachtungen am häufigsten (8 mal) bei der Schwefelsäure, am seltensten (2 mal) bei der Salzsäure auf. In der Mitte lag Phosphorsäure; Essigsäure und Milchsäure bewirkten niemals Verschorfung. Salzsäure hatte auch insofern die schwächste Wirkung, als sie unter 24 Fällen überhaupt nur 15 mal eine Reaktion hervorrief, während dies bei Schwefelsäure 23 mal, bei Phosphorsäure 21 mal, Essigsäure 24 mal und Milchsäure 22 mal der Fall war. Leider waren die verwendeten Lösungen nicht äquivalent; auf alle Fälle demonstrieren aber diese Beobachtungen die Resistenz der Epidermiszellen gegen Säuren im Vergleich zu anderen Geweben; sie bestätigen außerdem, daß besonders Essigsäure leicht die Epidermiszellen durchdringt.

Von den **Alkalien** haben nur Natronlauge und Kalilauge eine stärkere Ätzwirkung, die man zum Teil auf die Wirkung der Hydroxylionen beziehen muß. Für Mikroben (Milzbrandsporen) sind letztere nach Paul u. Krönig²¹⁾ viel weniger giftig als Wasserstoffionen. Alkalilaugen töten und zersetzen das Protoplasma unter Quellung und Verflüssigung.

Wässriges Ammoniak leitet die Elektrizität sehr schwach und ist auch in hoher Konzentration ein verhältnismäßig schwaches Ätzmittel, bei dessen örtlicher Wirkung die Erscheinungen der Reizung und Entzündung überwiegen.

Die nekrotisierende Wirkung der freien Halogene ist an den Geweben des Tierkörpers nicht genauer verfolgt. Bei Mikroben nimmt die Intensität ihrer Wirkung mit steigendem Molekulargewicht ab (Paul u. Krönig).

Salze können in stärkerer Konzentration entweder als solche durch osmotische Vorgänge (Wasserentziehung) oder indem sie infolge hydrolytischer Dissoziation eine Säure- oder Alkaliwirkung ausüben, das Protoplasma schädigen und Nekrose verursachen.

Schwefelalkalien wirken besonders auf das tierische Horngewebe (Epidermis, Haare, Huf usw.), dessen Zellverbände sie lockern und unter starker Quellung zerstören.

Die **Salze der Schwermetalle** rufen häufig durch hydrolytische Dissoziation örtliche Säurewirkungen hervor (Eisenchlorid, Quecksilberchlorid, Zinkchlorid). Außerdem entstehen bei ihrer Wirkung die kolloidalen Metallalbuminate; es ist wahrscheinlich, daß besonders die letztere Reaktion bei der Ätzung durch Metallsalze eine wesentliche Rolle spielt.

Bezüglich der **Gerbsäuren** kann man zur Zeit noch nicht entscheiden, ob bei ihrer Reaktion mit lebenden Geweben physikalische (Adsorption) oder chemische Prozesse maßgebend sind.

Die meisten ätzenden Gifte, von denen im vorstehenden die wichtigsten Gruppen hervorgehoben wurden, wirken in nicht ätzender Konzentration örtlich reizend; diese reizende Wirkung ist außerdem einer großen Zahl anderer Stoffe eigentümlich, die auch in starker Konzentration keine ausgesprochene Ätzwirkung äußern, so den sog. scharfen Stoffen (Acria), den Senfölen, ätherischen Ölen, den Glykosiden der Saponin- und Digitalisgruppe, vielen Verbindungen der aromatischen Reihe, manchen Proteinstoffen und den Bakterientoxinen.

Der Effekt bei der Wirkung dieser im einzelnen so verschiedenen chemischen Reize ist im wesentlichen immer der gleiche. Der Reizerfolg bleibt je nach der Intensität des Reizes entweder auf den Reizort beschränkt oder äußert sich zugleich in einer Fernwirkung (Leukocytose; Fieber). Das was

unmittelbar in die Erscheinung tritt, sind in den geringeren Graden vorübergehende Wirkungen auf Gefäße und Nerven (Hautreizung), oder bei höherer Intensität die pathologischen Prozesse der Entzündung.

Die gleichen Vorgänge schließen sich an Ätzungen an, sei es, daß das Ätzgift an der Peripherie seiner Wirkungszone als intensiver chemischer Reiz wirkt, sei es, daß das nekrotisierte Gewebe — der Schorf — einen solchen Reiz vermittelt und seine Exfoliation durch den entzündlichen Prozeß herbeiführt. Die eingehendere Erörterung dieser Verhältnisse gehört in das Gebiet der Pathologie der Entzündung und Eiterung.

In den Bereich der örtlichen Wirkungen sind auch die Wirkungen der Kokainsalze und anderer sog. Lokalanästhetica auf die sensiblen Nerven zu verweisen. Für diese Auffassung ist der Umstand entscheidend, daß diese Wirkung (Unterbrechung der sensibeln Leitung) als resorptive Wirkung vom Kreislauf aus durch die fraglichen Stoffe nicht hervorgerufen werden kann und nur nach direkter Bespülung der sensibeln Nerven oder Nervenenden mit den wässrigen Lösungen in einer bestimmten Konzentration zustande kommt. Das nähere Verhalten verschiedener nervöser Elemente bei dieser Reaktion ist noch nicht exakter ermittelt; als sicher darf man ansehen, daß motorische Fasern in geringerem Maße und langsamer als sensible beeinflußt werden. Die Wirkung ist außerdem in weiten Grenzen umkehrbar. Ähnliche, wie es scheint, örtliche Reaktionen bewirken Kokain und auch Adrenalin im Gebiete des Blutgefäßsystems (die Spezialliteratur vergl. bei Schmiedeberg²⁴).

2. Die Aufnahme des Giftes in die Zirkulation (Resorption).

Bei der Aufnahme von Stoffen in den Kreislauf muß die Bedingung erfüllt sein, daß sie durch die Gewebe des Applikationsorgans hindurchdringen und so in die zirkulierenden Flüssigkeiten gelangen können. Nachstehend folgt eine kurze Übersicht der auf die Resorption von verschiedenen Organen aus bezüglichen Verhältnisse.

Haut. Die normale Haut des Menschen und der höheren Tiere ist naturgemäß ein schlechtes Resorptionsorgan. Die wesentlichen Verschiedenheiten ihres anatomischen Baues beim Menschen und den gebräuchlichen Versuchstieren gestattet nur eine sehr beschränkte Übertragung der an letzteren erhaltenen Resultate auf den Menschen.

Die bis vor kurzem verbreitete Annahme, daß Gase und Dämpfe durch die normale Haut des Menschen und der Tiere hindurch verhältnismäßig leicht und rasch ins Blut übergehen können, ist in neuerer Zeit von verschiedenen Seiten her angezweifelt worden. Bei Versuchen von v. Schertel⁷⁶) ertrugen Kaninchen, wenn die Aufnahme der Gase auf anderen Wegen als durch die Haut zuverlässig verhindert war, den Aufenthalt in einer Atmosphäre von reinem Schwefelwasserstoff oder von Leuchtgas, ohne Schaden zu nehmen, 30–60 Minuten lang. Auch Du Mesnil⁷⁷) konnte nach Einwirkung der Dämpfe von Terpentin, Kopaivabalsam, Chloroform und Jod auf intakte menschliche Epidermis keine Resorption konstatieren, während früher Röhrig⁷⁸) bei Tieren mit verschiedenen Gasen zu diametral entgegengesetzten Resultaten gelangt war.

Da die Haut des Menschen und der meisten Warmblüter mit einer dünnen Schicht des fettigen Sekretes der Talgdrüsen bedeckt ist, so ist sie mit Wasser und wässrigen Lösungen den Epidermiszellen gegenüber indiffe-

renter Stoffe nicht benetzbar. Wasser sowohl als auch wässrige Lösungen werden daher auch von der normalen Haut aus, wenn überhaupt, nur in sehr geringen, praktisch zu vernachlässigenden Mengen aufgenommen. Zu diesem Ergebnis führten fast alle diejenigen Untersuchungen, die die Fehlerquellen sorgfältig genug berücksichtigt haben.

Wegen der Möglichkeit des scharfen chemischen Nachweises kleinster Mengen im Harn verwandte man zu solchen Experimenten mit Vorliebe wässrige Lösungen von Lithiumsalzen oder Jodalkalien. Eine große Zahl dieser Untersuchungen ist auch an Menschen angestellt worden. So konstatierte Hüfner⁷⁹⁾ an verschiedenen gesunden Personen, daß nach halbstündigen Fußbädern in einer 1 proz. Lithiumchloridlösung in keinem Falle der spektroskopische Nachweis des Lithiums im Harn der Versuchspersonen möglich war. Eine Reihe anderer Autoren ist mit den Lösungen verschiedener anderer Stoffe gleichfalls zu einem mehr oder weniger vollständig negativen Resultat gekommen. Auch aus den Flüssigkeitsnebeln zerstäubter Lösungen nimmt nach Du Mesnil⁷⁷⁾ die intakte Epidermis nichts auf. Bei einzelnen Stoffen scheint die Temperatur von Einfluß auf die Resorption zu sein. Vogel⁸⁰⁾ fand Lösungen von Cyankalium oder Blausäure nur bei Körperwärme, nicht aber bei Zimmertemperatur wirksam.

Nach Beseitigung des Fettüberzuges durch Waschung mit Äther werden von der menschlichen Haut wenigstens nachweisbare, aber immer noch sehr kleine Mengen in Wasser gelöster Stoffe resorbiert (Winternitz⁸¹⁾).

Gestützt auf die ältere Lehre von der Durchlässigkeit der Haut für Gase und Dämpfe war man lange geneigt, auch die leichter flüchtigen Flüssigkeiten wie Alkohol, Äther, Chloroform und darin gelöste Stoffe von der Haut aus für mehr oder weniger leicht resorbierbar anzusehen. Von diesen Stoffen scheint nun Alkohol am wenigsten in die Haut und unter die Epidermis vorzudringen, möglicherweise infolge seiner wasserentziehenden Wirkung. Äther und Chloroform werden leichter resorbiert, nach der Meinung von Winternitz nicht, weil sie von den Epidermiszellen aufgenommen werden, sondern von den Hautporen aus, aus welchen die dampfförmigen Stoffe durch allmähliche Diffusion in tiefere Schichten gelangen können. Winternitz fand, daß sich die menschliche Haut gegen in Chloroform oder Äther gelöste Stoffe anders verhält als die des Kaninchens. Bei letzterem Tiere kann man leicht durch Applikation in Chloroform gelöster Gifte, z. B. Strychnin, auf die Haut tödliche Vergiftung herbeiführen. Beim Menschen hingegen werden aus Lösungen von Stoffen in Alkohol, Äther und Chloroform nur sehr geringe Mengen und diese nur sehr langsam aufgenommen, entgegen den älteren Angaben von Parisot⁸²⁾ und Röhrig⁷⁸⁾.

Endlich ist noch derjenigen Stoffe zu gedenken, welche, ohne daß Läsionen der Integumentschicht nachweisbar waren, auffallend leicht und rasch die Haut passieren, so daß man sie binnen kurzem im Harn nachweisen kann; hierher gehören Guajakol (Linossier u. Lanois⁸³⁾), Methylsalicylat, Jodäthyl und Salol. Phenol wie Salicylsäure schädigen die Hornschichte; es ist daher fraglich, ob ihre Aufnahme bei kutaner Applikation auf dem normalen Resorptionswege erfolgt.

Das Verhalten von Fetten und fettähnlichen Stoffen auf der menschlichen Haut soll hier nur kurz berührt werden. Es wird angegeben, daß die als Vaseline bekannten Fettkohlenwasserstoffe durch die Haut von Tieren aufgenommen werden können (Sobieranski⁸⁴⁾). Zahlreiche auf die Resorption

von wasserlöslichen indifferenten Substanzen aus Salbenmassen (Fett, Lano-line usw.) bezügliche Beobachtungen an Menschen sprachen ziemlich übereinstimmend dafür, daß auch unter dieser Bedingung die normale Haut nur sehr wenig aufnimmt. Dasselbe gilt auch für in der Salbenmasse fein verteilte feste Körper, wie z. B. Quecksilber, welches letzteres bei der Schmierkur, abgesehen von Kontinuitätstrennungen der Epidermis, durch energisches Einreiben auch in Dampfform aufgenommen wird.

Die nach der Entfernung der Hornschicht zutage tretenden Teile der Cutis und das Unterhautzellgewebe bieten natürlich für die Resorption total andere Bedingungen, indem sie die resorbierbaren Stoffe mehr oder weniger direkt entweder mit der Oberfläche der Lymph- und Blutgefäße in Berührung kommen lassen oder eine Mischung mit dem Inhalt der Lymph- und Gewebsspalten ermöglichen. Hier ist die Resorption nur dadurch eingeschränkt, daß reizende oder ätzende Stoffe, auch stark hypertonische Lösungen in den Geweben Zirkulationsstörungen und pathologische Verhältnisse schaffen. Fein verteilte feste Körper werden durch die Lymphspalten auf weite Entfernungen hin bis in die serösen Höhlen verbreitet (Juckuff⁸⁵).

Respirationsapparat. Gase und Dämpfe können durch die Atmung aufgenommen und durch die Lungenalveolen in die Blutzirkulation übergeführt werden. Von Gasen und Dämpfen, die ätzend wirken, also die normale Beschaffenheit der bei der Resorption tätigen Zellenelemente schädigen oder aufheben (Chlor, Säuredämpfe usw.), muß man bei der Erörterung der physiologischen Resorptionsverhältnisse absehen.

Die Resorption von den Lungen aus kann stattfinden, wenn die Bestandteile der Alveolarluft durch die feuchten Alveolarepithelien und die Gefäßendothelien passieren können. Die gasförmigen Teilchen müssen sich bei diesem Vorgang zunächst auflösen und dann im gelösten oder absorbierten Zustande im Blute weiterbefördert werden. Es finden hierbei natürlich die für den normalen physiologischen Gaswechsel gültigen Gesetze der Absorptionskoeffizienten und des Partiardruckes Anwendung, die hier nicht darzulegen sind.

Der Umfang und die Schnelligkeit der Resorption von Gasen und Dämpfen in den Lungen ist auch von ihrem Verhalten im Blute, z. B. davon abhängig, ob sie hier nur absorbiert, oder auch wie Kohlenoxyd und Chloroform, Äther usw. chemisch gebunden werden. Abgesehen vom Kohlenoxyd, auf dessen Wirkung wir noch zurückkommen, sind unsere Kenntnisse über das Verhalten giftiger Gase bei der Resorption noch wenig fortgeschritten. Lehmann⁸⁶) stellte an gesunden Menschen Untersuchungen darüber an, in welchem Betrage aus Luftgemischen von bestimmtem Gehalt an Ammoniak, Schwefelwasserstoff, Chlor, Brom, Schwefelkohlenstoff diese Stoffe in den Lungen resorbiert werden, indem er die in der Expirationsluft wieder ausgeschiedenen Mengen derselben bestimmte; es wurden aus einer Atmosphäre mit 0,13—0,20 pro Mille Ammoniak nach kürzerer Versuchsdauer zu 99⁰/₁₀₀ bei 0,22—0,30 pro Mille und längerer Versuchsdauer (30 Minuten) nur ca. 86⁰/₁₀₀ resorbiert; Chlor (0,0018 pro Mille) und Brom (0,0029 pro Mille) wurden vollständig, Schwefelwasserstoff bei 0,22 pro Mille zu 87⁰/₁₀₀, bei 0,31 pro Mille zu 86⁰/₁₀₀ aufgenommen. Von Schwefelkohlenstoff fanden sich 65—95⁰/₁₀₀ der eingeatmeten Menge in der Expirationsluft wieder. Vom Kaninchen werden nach den Beobachtungen von Magnus⁸⁷) Ammoniakdämpfe aus

der Lungenluft überhaupt nicht resorbiert und, wenn das Blut freies Ammoniak enthält, auch aus dem Blute durch die Lunge nicht ausgeschieden.

Der **Gastrointestinaltractus** ist die wichtigste Resorptionsstätte des Organismus; seine verschiedenen Abschnitte sind aber, wie bekannt, in dieser Beziehung qualitativ und quantitativ nicht gleichwertig. Wie der physiologischen Aufsaugung der Nahrungsstoffe mannigfaltige chemische Wandlungen der Ingesta durch den vielseitigen Chemismus des Verdauungsapparates vorhergehen, durch welche einzelne derselben erst resorptionsfähig werden, kann dieser Chemismus auch auf giftige Stoffe einwirken, so daß entweder ihre Resorbierbarkeit oder zuweilen auch ihre Giftigkeit beeinflußt wird. Verschiedene Tiergifte, wie z. B. Schlangengift, die Körper der Saponingruppe, werden im Intestinaltractus infolge chemischer Veränderung unwirksam; vereinzelt kommt auch der Fall vor, daß durch die chemischen Prozesse des Tractus aus Ingestis erst giftige Stoffe entstehen, wie z. B. aus Amygdalin durch hydrolytische Spaltung im Verdauungsapparat Blausäure gebildet wird.

Für die Resorption von Giften ist es außerdem von großer Tragweite, ob sich die Schleimhaut des Gastrointestinaltractus in normaler Verfassung oder in einem pathologischen Zustand befindet; letzterer kann unter Umständen durch die Einfuhr des Giftes selbst primär hervorgerufen und diesem so abnorme Resorptionswege eröffnet werden. Wismutsubnitrat und andere basische Wismutsalze, die bei intakter Schleimhaut kaum merklich resorbiert werden und infolgedessen, per os zugeführt, ungiftig sind, können von der geschädigten, ihres Epithels beraubten Schleimhaut reichlicher in die Zirkulation übertreten und so Vergiftungen veranlassen (H. Meyer u. Steinfeld⁸⁸).

Mit anderen Resorptionsorganen verglichen erscheint uns der Intestinaltractus als das universellste, insofern als Stoffe in allen möglichen Aggregatzuständen und von den verschiedensten physikalischen und chemischen Eigenschaften von ihr aus ihren Weg in die Zirkulation finden.

Es liegt wohl kein triftiger Grund vor, den resorbierenden Zellelementen des Verdauungsschlauches bezüglich ihrer passiven Permeabilität andere Eigenschaften zuzuschreiben als anderen Zellen. Die physiologische Erfahrung, wonach auch lipoidunlösliche Stoffe, wie Salze, Zucker und Proteinstoffe, reichlich vom Darmlumen aus in den Blutkreislauf gelangen, lehrt nur, daß außer jener passiven Permeabilität der Epithelien und Endothelien für lipoidlösliche Stoffe auch noch andere Resorptionsmechanismen eine wichtige Rolle spielen, die vorläufig noch nicht vollständig aufgeklärt sind.

Die naheliegende Annahme einer aktiven Beteiligung des Protoplasmas an dem Stofftransport durch die Epithelien ist zunächst der experimentellen Prüfung noch wenig unterworfen worden. Um so mehr Interesse bieten daher die Befunde, die über die Resorption des Eisens durch die Darmepithelien vorliegen. Hochhaus u. Quincke⁸⁹) und Cloetta⁹⁰) fanden, daß nach Verfütterung verschiedener Eisenverbindungen im Innern der Epithelien, hauptsächlich des Duodenums, weniger in denjenigen, des Dünndarms, Eisen mikrochemisch durch Schwefelammonium im äußeren Teil der Zelle unmittelbar unter dem Stäbchensaum in Form von Körnchen, jenseits des Kerns diffus nachgewiesen werden kann; es dringt also unzweifelhaft eine Eisenverbindung durch die Grenzschichte hindurch ins Protoplasma ein. Quincke u. Hochhaus vermuten, daß das Eisen aus den Epithelien durch die Vermittelung von Leukocyten im Lymphstrom nach den Mesenterialdrüsen weiter transportiert wird. Der Eintritt ins Protoplasma könnte möglicherweise

durch die eiweißartigen Bestandteile der Grenzschicht vermittelt werden, ähnlich wie es Pfeffer⁵⁾ für die Aufnahme von Schwermetallen ins Plasma von Pflanzenzellen angedeutet hat.

Man hat die Aufnahme lipoidunlöslicher Stoffe von der Darmschleimhaut auch durch interepitheliale Resorption zu erklären versucht. Hoerber⁹¹⁾ konnte diesen Resorptionsmodus an der lebenden Darmschleimhaut für molybdänsaures Ammon nachweisen, das von den Epithelien selbst nicht aufgenommen wird, zwischen denselben aber durch die Kittsubstanz hindurch in das Gewebe der Schleimhaut eindringt. Vielleicht kommen analoge Vorgänge auch für die Aufnahme anderer giftiger Metallverbindungen in Betracht. Abgesehen von der Eisenresorption ist bis jetzt nur sehr wenig darüber bekannt, wie sich die Aufnahme dieser Gifte im Verdauungsschlauch vollzieht. Ob das an sich lipoidlösliche Sublimat als solches durch die Zellen passiert, erscheint zweifelhaft, da es im Darminhalt als Eiweißverbindung zugegen ist. Quecksilber- und Bleiverbindungen gelangen erfahrungsgemäß vom Intestinaltractus aus verhältnismäßig leicht und rasch, Kupfer und Zink nur sehr spärlich in den Kreislauf. Für die Aufnahme des Silberalbuminates ist die intercellulare Resorption nicht unwahrscheinlich. Man findet bekanntlich das Metall als reduziertes (schwarzgefärbtes) Albuminat hauptsächlich in den Gewebslücken — vom adenoiden Gewebe der Darmzotten an durch den ganzen Körper hindurch — und mit Ausnahme der Leukocyten niemals im Innern von Zellen.

Über das Resorptionsvermögen der verschiedenen Abschnitte des Intestinalkanals sind von Tappeiner⁹²⁾, Brandl⁹³⁾ und Meltzer⁹⁴⁾ Untersuchungen angestellt worden.

Tappeiner hatte festgestellt, daß nach zweckmäßigem Verschuß des Pylorus die gleiche Dosis Chloralhydrat, die sonst totale Narkose hervorrief, vom Magen aus bei Magenfistelhunden kaum eine Wirkung äußerte, von der Magenschleimhaut also jedenfalls viel langsamer als von der Darmschleimhaut resorbiert wurde; auch für andere Substanzen wies dann später Brandl das relativ geringe Resorptionsvermögen der Magenschleimhaut nach. Zusatz von Alkohol und auch von Gewürzen (Senf, Pfeffer usw.) erhöht die Geschwindigkeit und den Umfang der Magenresorption, die außerdem auch von der Konzentration der zu resorbierenden Lösung abhängig ist. Die Konzentrationsgrenze, von welcher an z. B. die Resorption einer Zucker- oder Jodnatriumlösung nachweisbar ist, liegt für die Magenschleimhaut bedeutend höher als für die Darmschleimhaut. Daß die Anwesenheit lipoidlöslicher Stoffe (Alkohol, Gewürze) unter Umständen auch die epitheliale Resorption an sich lipoidunlöslicher Körper vermitteln könnte, ist nicht unwahrscheinlich.

Meltzer ermittelte bei Kaninchen und Hunden die Resorption in den verschiedenen Teilen des Tractus, indem er die Größe der Dosis minima letalis und den Zeitraum bis zum Eintritt des Tetanus nach Einfuhr von Strychnin in die betreffenden Abschnitte des Verdauungskanals bestimmte. Es ergab sich so, daß die Absorptionsgeschwindigkeit im Magen bedeutend geringer als in allen anderen Teilen des Verdauungsapparates ist; die des Oesophagus war etwas höher als die des Magens; Dünndarm, Colon und Rectum verhielten sich ungefähr gleich. —

Versuchen wir es, den Weg des Giftes nach seiner Aufnahme in den Kreislauf noch einen Schritt weiter zu verfolgen. Durch das zirkulierende

Blut gelangt es in alle Organe des Körpers, und es fragt sich, nach welchen Normen etwa seine weitere Verteilung im Organismus stattfinden könnte.

Die Wirkung selbst vollzieht sich, wie im ersten Abschnitt erörtert wurde, an dem Protoplasma derjenigen Zellen, welche dem Gift gegenüber empfindlich sind. Hat man sich nun den Hergang einfach so zu denken, daß das Gift ausschließlich in diesem Gebiet seiner spezifischen Wirksamkeit durch Selektion vom Protoplasma gespeichert wird und mit diesem Vorgang der Speicherung die Wirkung selbst unmittelbar beginnt, oder kommt auch anderen, nicht spezifisch empfindlichen Organen und Geweben eine Bedeutung für die Verteilung des Giftes im Organismus zu?

Es ist sehr unwahrscheinlich, daß die Fixation des Giftes auf ein einzelnes oder nur wenige Organe beschränkt sein sollte. Die physikalischen und chemischen Eigentümlichkeiten der Gifte und des Protoplasmas verschiedener Zellen können in dieser Beziehung wohl nur quantitative und keine prinzipiellen Unterschiede bedingen. Straub⁹⁾ hat gezeigt, daß im Herz der Aplysien auch Alkaloide gespeichert werden, die keine spezifische Wirkung auf dasselbe ausüben, und daß in der Leber der Warmblüter die verschiedensten giftigen und ungiftigen Substanzen aus dem Blute abgefangen und deponiert werden, ist lange bekannt.

Man kann demnach annehmen, daß der Resorption eines Giftes, seiner Aufnahme ins Blut, die innere Absorption desselben an die Gewebe auf dem Fuße folgt, und daß diese nicht nur nach den Eigenschaften der giftigen Stoffe, sondern auch nach der Geschwindigkeit, mit welcher letztere dem Blute zufließen, d. h. also nach der Konzentration des Giftes im Blute, sich in weiten Grenzen verschieden gestalten wird.

Für verschiedene Gifte hat man festgestellt, daß sie nach direkter Injektion ins zirkulierende Blut durch eine Vene in kurzer Zeit aus dem Blute wieder auswandern.

Tedens Hald⁹⁵⁾ ließ Kaliumchloridlösungen verschiedener Konzentration stetig in die Jugularvene lebender Kaninchen einfließen. In zwei an nephrektomierten Tieren von Bock ausgeführten Versuchen wurden innerhalb 27, resp. 22 Minuten 18, resp. 20 ccm 3,5 proz. Kaliumchloridlösung in die Vene injiziert; trotzdem enthielt das 4 Minuten, resp. 30 Minuten nach der Infusion entnommene Blut dieser Tiere nur 0,034 ‰, resp. 0,049 ‰ Kalium. Das Kaliumsalz war also, trotzdem es nicht durch die Nieren ausgeschieden werden konnte, rasch aus dem Blute ausgewandert und konnte nur an die Gewebe fixiert worden sein. Andere Versuche von Tedens Hald lehrten, daß diese Auswanderung des intravenös injizierten Kaliumsalzes aus dem Blute rascher sich vollzieht, als die Elimination desselben durch die Nieren beginnt. Da durch die letztere in der Folgezeit der Überschuß des Kaliums aus dem Körper definitiv entfernt wird, so erhellt, daß die zunächst nur locker fixierten Mengen allmählich von den Geweben wieder ans Blut abgegeben werden und so in den Nierenkreislauf gelangen.

Eine Anzahl ähnlicher prägnanter Fälle ist von Heymans⁹⁶⁾ und seinen Schülern genauer untersucht worden. Nach Feststellung der Dosis minima letalis wurden verschiedene Gifte — Dinitrile (Heymans u. Masoin⁹⁷⁾, Diphtherietoxin (Decroly u. Ronsse⁹⁸⁾, Schlangengift, Arsenik (Morishima⁹⁹⁾ und Brechweinstein (Masoin¹⁰⁰⁾ — in tödlicher oder mehrfach tödlicher Dosis Tieren intravenös injiziert, in verschiedenen Zeiträumen nach der Injektion den Tieren $\frac{1}{3}$ bis $\frac{2}{3}$ ihres Gesamtblutes entzogen,

durch Transfusion giffreien Blutes von Tieren gleicher Spezies ersetzt, und beobachtet, innerhalb welcher Zeiträume die Entnahme des gifthaltigen und der Ersatz desselben durch giffreies Blut die Wirkung der injizierten Giftmenge aufzuhalten imstande war. Das Ergebnis der meisten dieser Untersuchungen war, daß die Fixierung der betreffenden Gifte an die Gewebe so rasch erfolgt, daß die Blutentziehungen, auch wenn sie schon wenige Minuten nach der Giftzufuhr stattfanden und bis zu $\frac{2}{3}$ des Gesamtblutes gesteigert wurden, den tödlichen Verlauf der Vergiftung nicht mehr aufzuhalten vermochten. Die Transfusion des Blutes eines mit 10,0 mg arseniger Säure pro Kilo Körpergewicht intravenös vergifteten Kaninchens (Dosis minima letalis 6,5 mg pro Kilo) 40—50 Sekunden nach der Injektion des Giftes in ein anderes gesundes Kaninchen hatte bei diesem keine Vergiftungserscheinungen zur Folge (Morishima). Hinsichtlich der einzelnen Gifte ergeben sich Verschiedenheiten in der Schnelligkeit der Entgiftung des Blutes, auf welche hier nicht näher eingegangen werden kann.

Wenn man sich die ungeheure Oberfläche vergegenwärtigt, an welcher das Blut in den Kapillargefäßsystemen der Organparenchyme mit dem kolloidalen Zellprotoplasma verkehrt, kann man die rasche Veränderung resp. Abnahme seines Gehaltes an Stoffen, die nicht zu seinen normalen Bestandteilen gehören, nicht mehr als etwas besonders auffallendes ansehen. Die Vorgänge, durch welche solche Stoffe physikalisch oder chemisch an die Protoplasmakolloide fixiert werden, sind uns nicht näher bekannt. Jedenfalls werden sich aber bei der Verteilung zwischen Blut und Geweben bewegliche Gleichgewichtszustände herstellen. Der fremde Stoff wird, solange er überhaupt im Körper zugegen ist, auch niemals vollständig aus der Blutflüssigkeit verschwinden und, je nach den gegebenen Konzentrationen, bald vom Blute an das Protoplasma, bald von diesem wieder an das Blut abgegeben werden.

Mit Berücksichtigung der oben angeführten Tatsachen wird man in Übereinstimmung mit Heymans die bei verschiedenen Giften in weiten Grenzen variierende Dauer der latenten Wirkung (Zeit vom Momente der Aufnahme des Giftes bis zum Beginn der Wirkung) nicht mehr ausschließlich durch die verschieden rasche Resorption des Giftes erklären können. Heymans selbst ist geneigt, eine verschiedene Geschwindigkeit des Wirkungsvorganges in den Zellen selbst anzunehmen; für manche Fälle wird dies auch zutreffend sein. Außerdem ist aber auch die Deutung möglich, daß das zunächst an verschiedene Gewebe verschieden fest fixierte Gift erst allmählich in der für die Wirkung erforderlichen Menge an den Ort seiner spezifischen Wirkung gelangt, wobei es nach Maßgabe der veränderten Konzentrationen aus der lockeren in eine festere Bindung übergeht.

3. Schicksale der Gifte im Organismus. Entgiftung. Elimination.

Die Ausscheidung körperfremder Stoffe beginnt sehr bald, nachdem sie durch die Resorption dem Blute zugeführt worden sind. Die sämtlichen physiologischen Ausscheidungsorgane des Körpers können auch als Ausfuhrwege für körperfremde Substanzen und Gifte dienen. Der näheren Besprechung dieser Eliminationsprozesse soll hier eine kurze Betrachtung der Umwandlungen vorausgeschickt werden, die giftige Stoffe im Stoffwechsel des Tierkörpers vor ihrer Ausscheidung erleiden können.

Oxydative Veränderungen. Trotz der großen Zahl von Tatsachen, die über die Oxydation körperfremder Stoffe im Stoffwechsel angesammelt sind, lassen sich doch allgemeine Regeln, nach welchen diese Oxydationen sich richten, bis jetzt nicht aufstellen; man kann nicht einmal behaupten, daß außerhalb des Organismus leicht oxydable Substanzen es ausnahmslos auch innerhalb desselben sind und umgekehrt.

Man beurteilt das Oxydationsvermögen des Organismus für einen Stoff nach dem Bruchteil der zur Resorption gebrachten Menge desselben, der innerhalb eines bestimmten Zeitraumes unverändert in den Ausscheidungen wiedererscheint. Nur selten aber sind die Schwierigkeiten der Untersuchung in dem Maße zu überwinden, daß die Ergebnisse die Aufstellung einer exakten Bilanz ermöglichen. In der Regel handelt es sich um annähernde Schätzungen, zumal wenn nur die im Harn ausgeschiedenen Stoffmengen in Rechnung gestellt werden können.

Aus dem Bereiche der anorganischen Gifte verdient folgendes im einzelnen hervorgehoben zu werden.

Der autooxydable Phosphor bleibt im sauerstoffhaltigen Blute auffallend lange unverändert (Dybkowski¹⁰¹), Hans Meyer¹⁰²) und kann daraus als solcher wieder abdestilliert werden. Wie schließlich seine Oxydation in den Geweben erfolgt, ist unbekannt. Der an sich indifferente Schwefel geht im Organismus über die beiden giftigen Stufen Sulfid und Sulfit in ungiftiges Sulfat über. Per os zugeführt, wird er nach vorheriger Umwandlung durch unbekannte Bestandteile der Darmschleimhaut in Schwefelwasserstoff (Heffter¹⁰³) teilweise resorbiert und dann größtenteils zu Sulfat oxydiert. Von 0,5—3,0 g Schwefelblumen gelangen so beim Menschen ca. 10% zur Resorption und 73% der resorbierten Menge erscheinen als Sulfat im Harn (Presch¹⁰⁴). Kleinere Mengen von Schwefelwasserstoff oder Schwefelnatrium oxydiert der Tierkörper scheinbar vollständig zu Sulfat. In diesem Falle führt die Oxydation zugleich zur Entgiftung. Aus der hohen Toxizität des Schwefelwasserstoffes und Schwefelnatriums ist aber zu entnehmen, daß die Geschwindigkeit des entgiftenden Oxydationsprozesses weit zurückbleibt hinter der Geschwindigkeit der Reaktion des Giftes mit den Elementen des zentralen Nervensystems.

Die Sulfite sind viel weniger giftig als die Sulfide. Die für ihre Wirkung charakteristischen Lähmungserscheinungen beobachtet man bei Tieren nur nach subkutaner oder intravenöser Injektion größerer Dosen. Die Oxydation zu Sulfat erfolgt im Organismus verhältnismäßig rasch; nur nach sehr reichlicher Zufuhr entgehen bei Tieren Bruchteile der zugeführten Menge der Oxydation und erscheinen unverändert als Sulfit im Harn (Pfeifer¹⁰⁵).

Das Verhalten der Nitrite im Organismus ist nicht ganz vollständig aufgeklärt; sicher weiß man aber, daß auch beim Menschen ein Teil der resorbierten Menge durch Oxydation in Nitrat übergeht (Rabuteau¹⁰⁶). Andererseits kommt nach Einfuhr von Nitrat Ausscheidung kleiner Mengen von Nitrit, also Reduktion zur Beobachtung.

In analoger Weise erleidet arsenige Säure im Stoffwechsel Oxydation zu Arsensäure; Arsensäure, allerdings in geringerem Maßstabe, Reduktion zu arseniger Säure.

Für organische Stoffe gilt im großen und ganzen auch für den Tierkörper die Regel, daß die Verbindungen der Fettreihe und unter diesen

wiederum die mit normaler Kohlenstoffkette leichter oxydabel sind als die Körper der aromatischen und hydroaromatischen Reihe.

Diejenigen Derivate der Fettreihe, die im normalen Stoffwechsel leicht und vollständig zu Kohlensäure und Wasser verbrennen, gehören in der Regel nicht zu den Giften; dies gilt z. B. mit wenigen Ausnahmen von den Karbonsäuren; die meisten derselben, von der Essigsäure aufwärts bis zu den Gliedern mit hohem Molekulargewicht einschließlich der Di- und Trikarbonsäure (Malonsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure usw.), sind leicht im Stoffwechsel verbrennlich und in ziemlich weiten Grenzen ungiftig. Die bekannteste Ausnahme von dieser Regel, die für alle höheren Tiere stark giftige Oxalsäure, ist im Stoffwechsel nach den Angaben verschiedener Autoren entweder gar nicht (Gaglio¹⁰⁷), Pohl¹⁰⁸), oder doch nur in beschränktem Maße und sehr langsam verbrennlich (Hildebrandt¹⁰⁹)). Auch das Anfangsglied der Reihe der einbasischen Fettsäuren, die Ameisensäure, gehört zu den im Tierkörper weniger leicht und rasch oxydablen Verbindungen.

Die Alkohole kann man im großen und ganzen noch zu den leichter verbrennlichen Stoffen der Fettreihe zählen. Äthylalkohol, der auch in dieser Hinsicht am genauesten untersucht ist, verbrennt nach mäßiger Zufuhr im menschlichen Körper zu ca. 90% der zugeführten Menge. Der Rest kommt größtenteils unverändert zur Ausscheidung. Während hier trotz wiederholten eifrigen Suchens weder beim Menschen noch bei Tieren intermediäre Oxydationsstufen in den Ausscheidungen gefunden werden konnten, ist dies bei der Wirkung des Methylalkohols der Fall. Durch Oxydation desselben entsteht Ameisensäure, die, wie bereits erwähnt, relativ träge weiter zu Kohlensäure und Wasser verbrennt. Die Methylalkoholnarkose, bei Hunden durch protrahierten Verlauf und Neigung zum Coma von der rasch vorübergehenden Äthylalkoholnarkose verschieden, ist mit progressiver Zunahme der Formiausscheidung im Harn verbunden (Pohl¹¹⁰)). Bei der Wirkung des Weingeistes ist bis dato Ameisensäure im Harn nicht beobachtet. Offenbar wird also bei der Verbrennung des Äthylalkohols die intermediäre Oxydationsstufe der Ameisensäure nicht durchschritten. Von den meisten anderen, sowohl den primären wie sekundären und tertiären, ein- oder mehrwertigen Alkoholen wird angenommen, daß sie ganz oder teilweise im Stoffwechsel zu Kohlensäure und Wasser verbrennen, wenn auch genauere quantitative Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse bei verschiedenen Tieren und beim Menschen fehlen. Von der Beteiligung der Alkohole bei gewissen Synthesen wird unten die Rede sein.

Von allgemeinerem Interesse ist das geringe Oxydationsvermögen des tierischen Organismus für Aceton; von 3,5 mg pro Kilo Körpergewicht werden nach den Versuchen von Schwarz¹¹¹) noch 18% exhalier, also unverändert ausgeschieden. Die homologen Ketone, in welchen mit dem Karbonyl (CO) nur noch ein oder gar kein Methyl mehr verbunden ist, sind dagegen im Stoffwechsel viel leichter angreifbar. Diäthylketon verbrennt bei Einfuhr von 0,3 g pro Kilo Körpergewicht (Hund) zu ungefähr 90% (Schwarz¹¹¹)).

Die Aldehyde schließen sich, soweit über ihr Verhalten im Organismus etwas näheres ermittelt ist, den Alkoholen an. Formaldehyd wird, auch bei Vergiftungen von Menschen teilweise zu Ameisensäure oxydiert (Heffter¹¹²)). Aldehyd und Paraldehyd, von denen letzteres bekanntlich als Schlafmittel ge-

bräuchlich ist, vermag der Organismus des Hundes angeblich bis 10,0 pro Tag vollständig zu verbrennen (Cohn¹¹³)).

Die viel erörterte Frage, ob der Tierkörper den Benzolring vollständig zu verbrennen imstande ist, muß man im Prinzip bejahen. Tyrosin und Phenylalanin, zwei im tierischen Stoffwechsel entstehende Aminosäuren, sind die bekanntesten Beispiele für im Tierkörper vollständig verbrennbliche aromatische Körper. Knoop¹¹⁴) fand, daß Phenyl- α -milchsäure, Phenylbrenztraubensäure und α -Phenylaminozimtsäure sich wie Tyrosin verhalten. Nach Einfuhr dieser verschiedenen Karbonsäuren ließen sich bis jetzt wenigstens keinerlei auf eine unvollständige Oxydation hinweisende Produkte in den Ausscheidungen nachweisen.

Zahlreich und mannigfaltig sind die Fälle partieller Oxydation aromatischer Stoffe im Tierkörper. In geringem Umfange oxydiert er aromatische Kohlenwasserstoffe zu Phenolen; Benzol zu Phenol (Naunyn u. Schultzen¹¹⁵), Nencki u. Sieber¹¹⁶), Naphtalin zu α -Naphtol (Lesnik¹¹⁷), Phenanthren zu einem Oxyphenanthren (Bergell u. Pschorr¹¹⁸)). Kohlenwasserstoffe mit aliphatischen Seitenketten, wie Toluol, Äthyl- und Propylbenzol, werden zu Benzoëssäure oxydiert. Sind mehrere Seitenketten vorhanden, wie im Xylol, Mesitylen oder Pseudocumol, so erstreckt sich die Oxydation in der Regel nur auf eine Seitenkette, resp. Methylgruppe: es entstehen Monokarbonsäuren (Nencki¹¹⁹), Jacobsen¹²⁰)).

Von den aromatischen Alkoholen wird Benzylalkohol zu Benzoëssäure (Schmiedeberg¹²¹)), Salicylalkohol (Saligenin) zu Salicylsäure oxydiert. Einwertige Phenole gehen zuweilen in kleinen Mengen in zweiwertige, Karbonsäure in Brenzkatechin und Hydrochinon über (Baumann¹²²)). Durch Oxydation aromatischer Amine wie Acetanilid, Phenacetin, Acetoluid entstehen unter gleichzeitiger Elimination der Acetylgruppe Aminophenole (Jaffé¹²³)).

Mehrere aromatische Aldehyde werden einfach zu den entsprechenden Karbonsäuren oxydiert (Heffter¹¹²). Teilweise trifft dies auch für Benzaldehyd zu; nach Zufuhr größerer Mengen (Hund) findet zugleich Reduktion zu Benzylalkohol und Ausscheidung des letzteren als gepaarte Glykuronsäure statt (Siebert¹²⁴)). Die isomeren Nitrobenzaldehyde erfahren außer der Oxydation zu den entsprechenden Karbonsäuren noch andere merkwürdige Veränderungen, auf welche wir unten zurückkommen. Salicylaldehyd erscheint nach älteren Beobachtungen von Wöhler u. Frerichs¹²⁵) und Marmé¹²⁶) zum größten Teil unverändert im Harn. Bei den Versuchen Schmiedebergs¹²¹) (Durchblutung überlebender Organe) konnte dagegen die Oxydation des Aldehyds zu Salicylsäure leicht nachgewiesen werden.

In der Gruppe der Alkaloide erlangt das kristallisierte Colchicin durch einen Oxydationsprozeß, den es im Organismus des Warmblüters erleidet, erst die Wirkung eines starken Giftes. Jacobj¹²⁷) fand, daß das reine kristallisierte Alkaloid, das bei Warmblütern in der Dosis von ca. 1 mg pro Kilo Körpergewicht tödlich wirkt, für Frösche kaum giftig ist. Durch Einwirkung von Ozon auf trockenes kristallisiertes Colchicin, sowie auch bei Durchleitung seiner Lösung mit Blut durch überlebende Nieren von Säugetieren wird das kristallisierte Alkaloid in ein amorphes Oxydationsprodukt verwandelt, das nach dem Ergebnis der Analyse von Jacobj als Oxydicolchicin angesprochen wird und bei Fröschen nunmehr intensive und charakteristische Giftwirkungen entfaltet. Da dieses Oxydicolchicin auf Warmblüter genau ebenso wie kristallisiertes Colchicin wirkt, so ist anzunehmen, daß der Warmblüterorganismus

letzteres zu giftigem Oxydicolchicin oxydiert und daß dieser Oxydationsvorgang im Organismus des Frosches nicht möglich ist.

Synthesen. Die Synthese von Harnstoff aus Ammoniak in der Leber kann man mit Rücksicht auf die Giftigkeit des Ammoniaks und der Karbaminsäure als einen physiologischen Entgiftungsprozeß ansehen. Die Erscheinungen, unter denen Hunde mit Eckscher Fistel (zwischen Pfortader und unterer Hohlvene) nach Fleischfütterung erkranken, sind denen der Karbaminsäurevergiftung ähnlich (Hahn, Maßen, Nencki, Pawlow¹²⁸). Hemmung der normalen Harnstoffsynthese infolge von Störungen der Leberfunktion können daher durch Anhäufung der Vorstufen des Harnstoffes im Organismus Auto-intoxikationen verursachen. Beim Menschen und Hunde wird die Harnstoffsynthese bekanntlich auch durch Säuren beeinflusst, sei es, daß letztere per os zugeführt oder bei pathologischen Vorgängen innerhalb des Organismus entstanden sind (Acidosis); ein Teil des im Stoffwechsel gebildeten Ammoniaks entgeht so der Umwandlung in Harnstoff und erscheint im Harn als Ammonsalz der betreffenden Säure. Übrigens ist die Toxizität der Ammonsalze nicht sehr erheblich, so daß namentlich per os resorptive Vergiftungen durch sie in praxi kaum vorkommen.

Acetylsynthesen. Einige interessante Synthesen sind auf die Verbindung körperfremder Stoffe mit Essigsäure als einem Produkt des intermediären Stoffwechsels zurückzuführen. Die von Baumann u. Preuße¹²⁹) und Jaffé¹³⁰) nach Verfütterung halogenierter aromatischer Kohlenwasserstoffe im Harn entdeckten Mercaptursäuren leiten sich von einem Cysteinrest ab, in welchem ein Wasserstoffatom der Aminogruppe durch Acetyl ersetzt ist.

Furfurol, das im Organismus zum Teil zu Brenzschleimsäure oxydiert und dann mit Glykokoll gepaart als Pyromykursäure im Harn ausgeschieden wird, verbindet sich zu einem anderen Teil an der Aldehydgruppe mit Essigsäure zur Furfurakrylsäure ($C_4H_3O \cdot COH + CH_3COOH = C_4H_3OCH = CH \cdot COOH + H_2O$) (Jaffé u. Cohn¹³¹)).

Von den oben erwähnten Nitrobenzaldehyden acetyliert der Organismus des Kaninchens (nicht der des Hundes) die Ortho- und Metaverbindung, während die Paraform lediglich zu der betreffenden Nitrobenzoëssäure oxydiert wird. Sehr beachtenswert ist hierbei, daß in den beiden ersteren Fällen bei o- und m-Nitrobenzaldehyd der Acetylierung die Reduktion der Nitro- zur Aminogruppe vorhergeht. Die Kondensation mit Essigsäure setzt hier nicht wie bei Furfurol an der Aldehydgruppe (COH), sondern an der Aminogruppe (NH₂) ein. Das gleiche Molekül erfährt an der einen Seitenkette (COH) die Oxydation zu Karboxyl, während die andere, die Nitrogruppe, zur Aminogruppe reduziert wird. Reduktion und Aufnahme von Acetyl setzen das Vorhandensein der Aldehydgruppe voraus. Aminobenzoëssäure wird im Organismus nicht acetyliert (Cohn¹³²)).

Glykuronsäuresynthesen. Nachdem im Jahre 1879 Schmiedeberg u. Hans Meyer¹³³) die Ausscheidung des Kampfers im Tierharn in Form einer gepaarten Glykuronsäure entdeckt und den Charakter der Reaktion, der dieses Produkt seine Entstehung verdankt, bereits in allen wesentlichen Punkten richtig erkannt hatten, sind in der Folge solche gepaarten Säuren nach der Einfuhr der verschiedenartigsten organischen Substanzen im Harn des Warmblüters angetroffen worden; man fand außerdem, daß kleinere Mengen gepaarter Glykuronsäuren im Harn von Menschen und Tieren auch unter nor-

malen Verhältnissen vorkommen; im letzteren Falle gehen natürlich gewisse Stoffwechselprodukte, Phenole, Indol, Skatol usw. die Paarung ein.

Die Glykuronsäure $[\text{COH}(\text{CHOH})_4\text{COOH}]$ ist im Organismus bis jetzt nur als Bestandteil jener gepaarten Stoffe beobachtet und durch Spaltung derselben zuerst rein dargestellt worden. Neuerdings wurde sie von E. Fischer u. Piloty¹³⁴⁾ auch künstlich durch Reduktion der Zuckersäure gewonnen und so ihre nahe Beziehung zur Glykose und ihre chemische Konstitution endgültig festgestellt.

Der Vorgang der Synthese im lebenden Organismus ist zur Zeit in seinen Einzelheiten noch nicht zu übersehen und wahrscheinlich in den zahlreichen verschiedenen Fällen nicht immer genau der gleiche. Die biologisch interessante Frage dabei ist, welches normale Stoffwechselprodukt sich mit dem körperfremden Stoffe paart. E. Fischer u. Piloty bezeichnen es vom chemischen Standpunkte aus als unwahrscheinlich, daß im Organismus die Oxydation der Glykose zu Glykuronsäure, wobei die empfindliche Aldehydgruppe verschont bleiben müßte, der Paarung vorausgeht. Viel näher liegt es, als primäres Produkt der Reaktion eine glykosidartige Verbindung anzusehen, die durch Kondensation eines Hydroxyls des körperfremden Stoffes mit der Aldehydgruppe eines Glykosemoleküls entsteht und erst sekundär im Stoffwechsel durch Oxydation der endständigen Gruppe $-\text{CH}_2\text{OH}$ des Zuckermoleküls zu Karboxyl in die gepaarte Glykuronsäure überginge.

Wie schon erwähnt, können die verschiedenartigsten Substanzen zur Ausscheidung gepaarter Glykuronsäuren führen. Als direkt paarungsfähig kann man im allgemeinen nur hydroxylhaltige Stoffe — Alkohole oder Phenole — ansehen. Dem Mangel des kuppelungsfähigen Hydroxyls hilft aber sehr häufig der Stoffwechsel ab, indem er es durch Oxydation oder Reduktion des resorbierten körperfremden Stoffes erzeugt. So kommt es, daß in der Reihe der Substanzen, die direkt oder indirekt im Organismus in gepaarte Glykuronsäuren umgewandelt werden, außer den stärkeren Karbonsäuren und Basen kaum eine Gruppe des chemischen Systems gar nicht vertreten ist. Kohlenwasserstoffe der aromatischen Reihe werden durch Oxydation zu Phenolen, Aldehyde und Ketone beider Reihen durch Reduktion zu Alkoholen paarungsfähig. Der an sich paarungsunfähige Ketonkampfer wird durch Oxydation zu einem Oxyketon (Kampferol) kuppelungsfähig. Zuweilen sind es auch erst die Produkte des tiefergreifenden Abbaues einer Substanz im Stoffwechsel, wie z. B. des Santalols (Hildebrandt¹³⁵⁾), die als gepaarte Glykuronsäuren ausgeschieden werden. Es wäre natürlich verkehrt, anzunehmen, daß solche Umwandlungen gewissermaßen zum Zwecke der Glykuronsäurepaarung vom Organismus bewerkstelligt würden. Sie liefern uns nur lehrreiche Beispiele dafür, in wie mannigfaltiger Weise und zuweilen auch gleichzeitig in entgegengesetzter Richtung chemische Reaktionen im Tierkörper verlaufen können. Kaum jemals geht ein zugeführter Stoff direkt oder indirekt quantitativ in eine und dieselbe Verbindung über; nicht selten können wir verschiedene synthetische Produkte eines und desselben Körpers in den Ausscheidungen nachweisen. Dem Umstande, daß die gepaarten Glykuronsäuren in der Regel relativ beständig und schwer verbrennlich, durch ihr optisches Drehungsvermögen und chemische Reaktionen schon in verhältnismäßig kleinen Mengen im Urin leicht aufzufinden sind, ist es zu verdanken, daß die Synthese in einer so großen Zahl von Fällen nachzuweisen ist.

Die meisten derartigen Synthesen sind am Kaninchen beobachtet, das

zuweilen Stoffe in gepaarte Glykuronsäuren verwandelt, z. B. Amylenhydrat (v. Mering¹³⁶⁾), die beim Menschen und Hunde nicht als solche nachweisbar sind.

Weniger ist man bis jetzt über die quantitativen Verhältnisse, den Umfang orientiert, in welchem sich innerhalb des Organismus verschiedene Körper zu gepaarten Glykuronsäuren verbinden. Stoffe, die wie z. B. einzelne Alkohole einer rascheren Verbrennung im Stoffwechsel anheimfallen, werden dadurch natürlich der Paarung mehr oder weniger vollständig entzogen, auch wenn sie an und für sich leicht stattfinden kann. In vielen Fällen vollzieht sich die Synthese beim Menschen sowie auch bei Tieren in solchem Maße, daß die Produkte ohne Schwierigkeit aus dem Harn zu gewinnen sind. Bei Neuberg¹³⁷⁾ finden sich 22 gepaarte Glykuronsäuren zusammengestellt, die im kristallisierten Zustande isoliert und analysiert worden sind.

Die gepaarten Produkte haben sich, soweit sie daraufhin geprüft wurden, weniger giftig als die Ausgangssubstanzen erwiesen. Im Effekt kann sich daher die Synthese auch hier als ein Entgiftungsvorgang darstellen. Hildebrandt¹³⁸⁾ konnte die Giftwirkung eines aus Thymol und Piperidin durch Kondensation mit Formaldehyd erhaltenen Stoffes durch gleichzeitige Darreichung von Traubenzucker vermeiden. Kohlehydrate, welche als direkte Glykogenbildner nicht anzusehen sind, hatten diese Wirkung nicht.

Einer merkwürdigen Gruppe von gepaarten Glykuronsäuren gehören die Verbindungen an, die von Baumann u. Preuß¹²⁹⁾ und Jaffé¹³⁰⁾ im Harn von Kaninchen und Hunden nach Fütterung mit Chlorbenzol, Brombenzol und anderen aromatischen Halogenkohlenwasserstoffen gefunden wurden. Durch diese Synthese wird außer der Glykuronsäure noch ein anderes Fragment des intermediären Stoffwechsels gewissermaßen konserviert – der schwefelhaltige Cysteinrest – und so durch die bezeichneten Agentien, wie Baumann es nennt, eine Art experimenteller Cystinurie hervorgerufen. In Verbindung mit dem aromatischen Rest und einem Acetyl an der Amino-Gruppe bildet dieser Komplex des Cysteins die schon oben erwähnten Merkapto- oder Mercaptursäuren, die als sehr wenig beständige gepaarte Glykuronsäuren im Harn ausgeschieden werden.

Ätherschwefelsäuren. Die Entstehung gepaarter Schwefelsäuren (Ätherschwefelsäuren) ist nur an Stoffen der aromatischen Reihe beobachtet. Baumann¹³⁹⁾ fand, daß die als „phenolbildende“ und „indigobildende“ Substanz den physiologischen Chemikern schon längere Zeit bekannten Bestandteile des Säugetierharns bei der Behandlung mit Salzsäure Schwefelsäure abgeben und durch Paarung des Schwefelsäurerestes mit phenolartigen Stoffwechselprodukten (Phenol, Indol) im Organismus entstehen. Es gelang dann fernerhin leicht zu zeigen, daß auch von außen dem Tierkörper zugeführte Phenole im Harn zum Teil mit Schwefelsäure gepaart wieder ausgeschieden werden. Die Untersuchungen wurden zunächst auf die leichter zugänglichen ein- und mehrwertigen Phenole und auf aromatische Oxy Säuren ausgedehnt und gaben auch außerdem in der großen Mehrzahl derjenigen Fälle positive Resultate, wo die geprüfte Substanz entweder von vornherein Hydroxyl enthielt oder erst durch Oxydation im Stoffwechsel hydroxylhaltig geworden war (Baumann u. Herter¹⁴⁰⁾).

Die Produkte der Synthese sind nur in wenigen Fällen aus dem Harn isoliert und genauer untersucht worden. In der Regel, auch bei den sehr zahlreichen späteren Beobachtungen in dieser Richtung, begnügte man sich mit der bequemeren indirekten Methode des Nachweises. Der normale Harn

enthält fast immer gewisse Mengen direkt durch Baryumchlorid fällbarer schwefelsaurer Verbindungen, die nach Phenolfütterung zuweilen vollständig aus dem Harn verschwinden (Baumann). Die gleichfalls als Salz im Harn ausgeschiedene gepaarte Schwefelsäure ist zunächst durch Baryumchlorid nicht fällbar, wird es aber natürlich nach der Verseifung durch Salzsäure. Die Methode des Nachweises besteht demnach in der getrennten Bestimmung der Sulfat- und der gepaarten Schwefelsäure und hat in dieser Form bekanntlich später auch für die Zwecke der Klinik zur Ermittlung der bei der Darmfäulnis produzierten Phenol- und Indolmengen Bedeutung erlangt.

Wie schon Baumann beobachtete, ist Phenylschwefelsäure im Vergleich zum Phenol kaum giftig. Die Synthese ist also auch in diesem Falle mit Entgiftung verbunden. Einige wenige Versuche Baumanns der Darreichung von Glaubersalz bei starker Karbolsäurevergiftung schienen ein positives günstiges Resultat gehabt zu haben. Die darauf begründete Annahme, daß schwefelsaure Salze wahre Gegengifte des Phenols seien, hat sich freilich bei späteren Beobachtungen und namentlich bei den Versuchen von Tauber¹⁴¹⁾ als eine irrige erwiesen. Die Synthese ist offenbar an den Vorgang der physiologischen Oxydation des Eiweißes geknüpft. Taubers Versuche lehrten, daß es nicht gelingt, den Umfang der Synthese erheblich durch künstliche Zufuhr von Sulfaten zu vermehren; es gelingt dies, allerdings auch nur in beschränktem Maße, durch Zufuhr von Sulfit, das, wie oben erwähnt, im Organismus verhältnismäßig leicht zu Sulfat oxydiert wird.

Die oxydativen Veränderungen, die der Paarung aromatischer Stoffe mit Schwefelsäure im Tierkörper vorangehen, sie häufig erst ermöglichen, zuweilen vielleicht auch noch die weitere Oxydation der gepaarten Substanz, z. B. Phenyl- zu Brenzkatechinschwefelsäure bewirken, lassen sich im einzelnen nicht immer genau übersehen. Benzonitril z. B. vermehrt die Ätherschwefelsäuren; es entstehen die Nitrile der Salicyl- und Paraoxybenzoesäure; also wird Benzonitril zu Oxsäurenitril oxydiert (Baumann¹⁴²⁾).

In welchem Umfange die zweiwertigen Phenole, z. B. Resorcin, Brenzkatechin, im Organismus Diätherschwefelsäuren bilden können, ist von Baumann nicht entschieden worden; außerhalb des Körpers erhielt er leicht Resorcindiätherschwefelsäure durch Einwirkung von Kaliumpyrosulfat auf Resorcinkalium.

Pyrogallol führt wie Tannin nach Baumanns Beobachtungen zur Vermehrung der gepaarten Schwefelsäuren im Harn. Ob sich auch die Phenole der Phloroglucinreihe mit Schwefelsäure paaren, ist nach eigenen Beobachtungen des Verfassers sehr zweifelhaft.

Die Bildung der Ätherschwefelsäuren konkurriert häufig mit derjenigen gepaarter Glykuronsäuren. Bei Vergiftungen mit vielen aromatischen Substanzen finden sich die beiden synthetischen Produkte nebeneinander im Harn, wie sie ja auch im normalen Harn in der Regel wohl beide zugegen sind. Werden unter abnormen Verhältnissen, z. B. bei Diabetes melitus oder bei Vergiftungen, gepaarte Glykuronsäuren in vermehrter Menge produziert, so können bei gleichbleibendem Umfang der Phenolbildung im Stoffwechsel die gepaarten Schwefelsäuren sich erheblich verringern (P. Meyer cit. bei Neuberg¹³⁷⁾).

Nach Zufuhr von Morphin findet man bei Hunden eine erhebliche Vermehrung der Ätherschwefelsäuren des Harns (Eliasow¹⁴³⁾, Stolnikow¹⁴⁴⁾), außerdem nach v. Mering u. Musculus¹⁴⁵⁾ und P. Meyer (cit. bei Heffter¹¹²⁾).

gepaarte Glykuronsäuren. Der Paarling der Ätherschwefelsäure ist, wie Stolnikow nachwies, sicher nicht Morphin, sondern ein Zersetzungsprodukt desselben.

Uraminosäuresynthesen. Aromatische Karbonsäuren paaren sich im Körper des Warmblüters häufig mit Glykokoll (Aminoessigsäure) und treten dann als substituierte Aminosäuren (Uraminosäuren) im Harn auf. So geht Benzoesäure in Hippursäure oder Benzoylglykokoll, Salicylsäure in Salicylursäure über. Die Zahl der bisher beobachteten Fälle dieser Kondensation ist ziemlich groß. Sowohl die einfachen Karbonsäuren als auch die Oxysäuren einschließlich mannigfaltiger Substitutionsprodukte beider sind der Synthese fähig. Säuren mit dem Karboxyl am Ende einer aliphatischen Seitenkette paaren sich in der Regel erst nach vorhergehender Oxydation zu Benzoesäure. Phenylessigsäure geht direkt in Phenylacetursäure über. Ester, Anhydride, aromatische Säureamide erscheinen als Uraminosäuren im Harn, nachdem sie zuvor in kuppelungsfähige Karbonsäuren verwandelt worden sind. α - und β -Naphtoesäure, die beiden einfachsten Karbonsäuren der Naphtalinreihe, gehen durch Paarung mit Glykokoll in Naphtursäuren über (R. Cohn¹⁴⁵). α -Pikolin, das Homologe des Pyridins liefert nach Oxydation zu α -Pyridinkarbonsäure α -Pyridinursäure. Furfurol wird zuerst zu Brenzschleimsäure oxydiert und diese, mit Glykokoll gepaart, als Pyromykursäure ausgeschieden (Jaffé u. R. Cohn¹⁴⁶).

Mancherlei Verschiedenheiten zeigen sich im Verhalten verschiedener Tiere und des Menschen bei dieser Synthese. Von den beiden oben erwähnten Naphtoesäuren paart sich im Organismus des Hundes nur die α -Form, in demjenigen des Kaninchens nur die β -Form mit Glykokoll. Bei Vögeln kondensiert sich Benzoesäure nicht mit Glykokoll, sondern mit Diaminovaleriansäure zu Ornithursäure, die zwei Benzoyle enthält (Jaffé¹⁴⁷); gleiches gilt von dem Schicksal des Furfurols, resp. der Brenzschleimsäure im Organismus des Huhns (Jaffé u. R. Cohn¹⁴⁸).

Bei Pflanzenfressern, Pferden und Rindern ist Hippursäure als normaler Harnbestandteil in beträchtlichen Mengen vorhanden. Nach vegetabilischer Nahrung erscheint sie häufig auch im menschlichen Harn.

Bei künstlicher Durchblutung überlebender Hundenieren mit benzoessäurehaltigem Blute fanden Schmiedeberg u. Bunge¹⁴⁹ Hippursäure im Venenblute. Das Gewebe der Niere vermag die Kondensation zu bewerkstelligen, während das Blut allein dazu unfähig ist. Bei Kaninchen sind die Nieren für die Synthese wenigstens nicht unentbehrlich; denn Salomon¹⁵⁰) konstatierte sie an lebenden Tieren auch nach Ausschaltung der Nieren aus der Zirkulation. In den Organen des Hundes fand aber Schmiedeberg¹²¹) außerdem ein Ferment (Histozym), das bei Körpertemperatur Hippursäure in ihre Komponenten Glykokoll und Benzoesäure spaltet, so daß, wenigstens im Organismus des Hundes, die Reaktion nach den beiden entgegengesetzten Richtungen ablaufen kann. Am Kaninchen, bei welchem die Verseifung des einmal entstandenen Benzoylglykokolls innerhalb des Organismus nicht mehr stattfindet (Stokvis u. van der Velde¹⁵¹), sind in letzter Zeit mehrere sorgfältige Untersuchungen über quantitative Verhältnisse der Hippursäuresynthese angestellt worden (Wiener¹⁵²), R. Cohn¹⁵³), Wiechowski¹⁵⁴). Von den Resultaten, die vorwiegend physiologisch-chemisches Interesse beanspruchen, sei hier nur hervorgehoben, daß die Synthese niemals quantitativ verläuft: ein Teil der zugeführten Benzoesäure wird immer ungepaart ausgeschieden

und durch die Benzoesäurezufuhr das Vermögen des Organismus, Hippursäure zu erzeugen, niemals erschöpft. Die Synthese erfolgt auf Kosten des beim physiologischen Eiweißzerfall entstandenen Glykokolls, auch beim hungernden Kaninchen.

Bei den aromatischen Oxysäuren, Salicylsäure, Mandelsäure usw., ist der Umfang der Glykokollpaarung durch die gleichzeitige Entstehung gepaarter Glykuronsäuren erheblich verringert (Wiechowski¹⁵⁴). Da Hippursäure, wenigstens bei Kaninchen, auf das zentrale Nervensystem weniger giftig wirkt als Benzoesäure, so kann man auch dieser Synthese eine gewisse entgiftende Wirkung zuerkennen. Die Wirkung, den Stickstoffumsatz zu steigern, hat Hippursäure ungefähr in gleichem Maße wie Benzoesäure (Wiechowski¹⁵⁴).

Alkylsynthesen. His¹⁵⁵) fand, daß Pyridin, als Acetat einverleibt, im Organismus des Hundes am Stickstoff methyliert und im Harn als Salz des Methyl-Pyridyl-Ammoniumhydroxyds ausgeschieden wird. Dieser später von R. Cohn bestätigte Befund des Überganges eines tertiären Amins in eine quaternäre Ammoniumbase steht auch heute noch vereinzelt da. Nach Verwendung von Pyridinchlorhydrat oder freiem Pyridin sowie auch nach Einatmung von Pyridindämpfen fand Oechsner de Coninck¹⁵⁶) im Harn unverändertes Pyridin.

Hofmeister¹⁵⁷) wies nach, daß nach Zufuhr von Tellurverbindungen im Organismus der Tiere Tellurmethyl $[\text{Te}(\text{CH}_3)_2]$ entsteht und mit der Expirationsluft ausgeschieden wird, der es einen lange haftenden widerlichen Knoblauchgeruch verleiht. Der Entstehung des flüchtigen Tellurmethyls geht im lebenden Körper die Reduktion der Tellurverbindungen zu fein verteiltem metallischem Tellur voraus. Die Fähigkeit, aus letzterem oder aus Tellurverbindungen Tellurmethyl zu bilden, besitzen auch die Organe und Gewebe frisch getöteter Tiere, in besonders hohem Maße zerriebene Fischhoden. Durch höhere Temperatur und durch chemische Einflüsse, schon durch Wasser oder Salzlösungen, verlieren die Gewebe dieses Methylierungsvermögen. In neuester Zeit fand Pohl¹⁵⁸), daß nach Einfuhr des ungiftigen Thioharnstoffes $[\text{SO}(\text{NH}_2)_2]$ bei Tieren Exhalation eines Alkylsulfids (wahrscheinlich Äthylsulfid) stattfindet.

Verhalten der Nitrile im Organismus. Bei der Blausäurevergiftung des Warmblüters wird $\frac{1}{5}$ bis $\frac{1}{6}$ des zugeführten Giftes im Harn in Form von Rhodansalz ausgeschieden (Lange¹⁵⁹). Auch natives Eiweiß bildet mit Cyanwasserstoff Rhodanwasserstoff; der locker gebundene Schwefel des Eiweißmoleküls reagiert ohne weiteres mit der Cyanwasserstoffsäure in schwach alkalischer Lösung; nach Beseitigung des locker gebundenen Schwefels, z. B. durch Überführung in Acidalbumin, verliert Eiweiß die Wirkung auf Cyanwasserstoff (Pascheles¹⁶⁰). Da Rhodansalze im Vergleich zu Blausäure sehr wenig giftig sind (ca. 1000:6), wirkt ihre Entstehung bei der Blausäurewirkung entgiftend; kleinere Mengen des Giftes werden bei langsamer Zufuhr auf diese Weise vom Organismus selbst unschädlich gemacht.

Die chemische Umwandlung des Giftes innerhalb des Organismus läßt sich aber in diesem Falle auch zur künstlichen Entgiftung verwerten, indem man locker gebundenen Schwefel von außen zuführt. Am besten eignet sich zu diesem Zwecke, wie Lange¹⁵⁹) fand, Natriumthiosulfat. Die Reaktion gelingt auch mit diesem Salz bei Gegenwart von Sauerstoff in vitro, wenn auch langsamer als in vivo, wo sie vielleicht durch einen katalytischen Faktor beschleunigt wird. Nach Zufuhr der Blausäure per os und subkutaner In-

jektion von Thiosulfat kann man durch letzteres die tödliche Wirkung des Drei- bis Vierfachen der Dosis minima letalis (Kaninchen, Hund) verhindern.

Ebenso wie Blausäure verhalten sich im Organismus die Nitrile der Fettreihe, Acetonitril, Propionitril, Butyronitril: sie steigern die Ausscheidung von Rhodansalz im Harn; letztere beginnt erst 16–24 Stunden nach der Vergiftung und dauert bis zum 2. bis 3. Tag. Nach Acetonitril ist auch Zunahme der Ameisensäure im Harn nachweisbar. Die Cyangruppe (CN-) der Nitrile wird demnach im Organismus von der Kohlenstoffkette getrennt und mit Schwefel zu Rhodan verbunden; der stickstofffreie Rest verfällt der Oxydation. In vitro gelingt diese Reaktion, wenn man z. B. Acetonitril mit Ausschluß von Wasser mit Natriumsulfid zusammenbringt.

Die Fettsäurenitrile sind mit Ausnahme des weniger giftigen Acetonitril intensiv giftig und töten Kaninchen zu 0,2–0,3 g unter Dyspnoe und Krämpfen (Lange). Reid Hunt¹⁶¹⁾ hat die Untersuchung auf verschiedene andere Mononitrile und Cyanhydrine ausgedehnt, von welch letzteren Formaldehydcyanhydrin und Chloralcyanhydrin stark giftig sind. Die Wirkung der aromatischen Nitrile Benzonitril und Acetobenzonitril nähert sich mehr derjenigen des Phenols.

Die Dinitrile zweibasischer Säuren wurden von Heymans u. Masoin¹⁶²⁾ sehr eingehend untersucht. Die Wirkung aller dieser Stoffe einschließlich des Nitroprussidnatriums $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO} \cdot \text{Na}_2]$ dürfte nach den Ergebnissen der angeführten Untersuchungen als eine durch Abspaltung von CN- aus ihren Molekülen im Organismus bedingte Blausäurewirkung aufzufassen sein.

Heymans u. Masoin sowie Reid Hunt haben sich eingehender mit dem Studium der entgiftenden Wirkung des Thiosulfats bei der Nitrilvergiftung beschäftigt; sie war mehr oder weniger in fast allen Fällen, auch beim Nitroprussidnatrium, nachweisbar. Es hängt aber natürlich im einzelnen Falle von der Geschwindigkeit einerseits der Umsetzung des Nitrils, andererseits der Reaktion des letzteren mit dem disponiblen locker gebundenen Schwefel und endlich der Ausscheidung des Thiosulfats aus dem Körper ab, in welchem Grade die Entgiftung möglich ist. Besonders günstig liegen die Verhältnisse bei Malonitril $[\text{CH}_2(\text{CN})_2]$; mit dem Fünf- bis Sechsfachen der letalen Dosis dieses Nitrils vergiftete Kaninchen oder Tauben können durch Thiosulfat am Leben erhalten werden (Heymans u. Masoin).

Auch Kobaltosalze wirken bei Vergiftungen mit Blausäure und Nitrilen entgiftend (Antal, cit. bei Lange¹⁶³⁾, Meurice¹⁶⁴⁾). Kobaltcyanid und Kobaltcyankalium sind für Kaninchen nicht giftig. Der Harn eines Kaninchens, das 20 c³ Kobaltnitratlösung (1 %) erhalten hatte, entgiftete die Dosis von 4,5 mg Blausäure. Es ist noch nicht ganz sichergestellt, ob der Entgiftungsvorgang auf der Entstehung von Kobaltcyanverbindungen im Organismus beruht. Die entgiftende Wirkung ist nicht bei allen Nitrilen die gleiche. Etwas entgiftet auch Nickelnitrat, aber viel weniger als Kobalt.

Spaltungen. Bei der großen Verbreitung und Bedeutung hydrolytischer Spaltungen im normalen Stoffwechsel erscheint es fast selbstverständlich, daß auch körperfremde Stoffe und Gifte unter geeigneten Bedingungen im Tierkörper solche Zersetzungen erfahren. Es kommen besonders äther- und esterartige Verbindungen in Betracht. Maßgebend ist zunächst der Ort der Einwirkung. Nach Zufuhr per os können viele Stoffe durch die Fermente des Verdauungskanals hydrolysiert werden, die auf anderen Wegen dem Blute einverleibt unverändert in den Ausscheidungen wiedererscheinen. Äther und

Ester, die den Magen ganz oder teilweise unverändert passiert haben, verfallen häufig im Darmkanal der Verseifung (Salol. Guajakolkarbonat).

Acetylderivate der aromatischen Reihe wie die acetylierten aromatischen Amine, Acetanilid, Phenacetin u. a. verlieren beim Durchgang durch den Organismus häufig die Acetylgruppe; doch ist dies keineswegs regelmäßig der Fall. p-Acettoluidin wird z. B. von Hunden und Kaninchen nahezu vollständig als p-Acetylaminobenzoesäure ausgeschieden (Jaffé u. Hilbert¹⁶⁵). Die von der Haut aus resorbierbaren Salicyl ester, wie z. B. Methylsalicyl ester, Mesotan, werden wenigstens teilweise im Organismus verseift und im Harn als Salicylsäure ausgeschieden (Linossier u. Lanois¹⁶⁶). Die Phenoläther sind im allgemeinen, wie außerhalb so auch innerhalb des Tierkörpers, viel beständiger. Anisol, Phenetol, Guajakol, Eugenol u. a. passieren den Organismus, ohne verseift zu werden.

In Anbetracht ihrer oft sehr intensiven Giftwirkungen sind die Glykoside, ätherartige Verbindungen verschiedener Zuckerarten, von besonderem Interesse für die Toxikologie. Wie bekannt verhalten sie sich *in vitro* gegen hydrolytische Fermente des Tierkörpers und der Pflanzen sehr verschieden. Manche werden auch durch starke Agentien, wie Salzsäure und Hitze, nur sehr langsam und schwierig hydrolysiert, andere, wie z. B. Strophanthin und Echujin, zerfallen schon bei gewöhnlicher Temperatur in relativ schwach salzsaurer wässriger Lösung. Über die Schicksale der pflanzlichen Glykoside im Tierkörper sind unsere Kenntnisse äußerst spärliche und gerade bei den interessantesten giftigsten sind in Anbetracht der Schwierigkeit des quantitativen Nachweises und der kleinen in Betracht kommenden Stoffmengen kaum Aufschlüsse in dieser Richtung zu erwarten.

Vom Amygdalin, dem Glykosid der bitteren Mandeln usw., das bei Gegenwart von Wasser durch das Ferment Emulsin schon bei gewöhnlicher Temperatur, teilweise jedenfalls auch innerhalb des Darmtractus des Warmblüters durch hydrolytische Fermente in Bittermandelöl, Blausäure und Zucker zerlegt wird, wissen wir durch Grisson¹⁶⁷, daß es subkutan oder intravenös einverleibt in nachweisbarem Grade nicht zersetzt, sondern unverändert im Harn wieder ausgeschieden wird. Salicin, das Weidenrindenglykosid, verhält sich wie Amygdalin. Das Arbutin der Ericaceen dagegen (spaltbar in Hydrochinon und Traubenzucker) wird wenigstens zum Teil auch nach subkutaner und intravenöser Injektion verseift. Phlorhizin findet sich nach innerlichem Gebrauch beim Menschen größtenteils unverändert im Harn (vergl. Heffter¹¹²).

Unter den Alkaloiden finden sich mehrere, die ihrer Konstitution nach als Äther oder Ester anzusehen sind. Die Entscheidung der Frage, ob solche Verbindungen im Tierkörper verseift werden, hat mit den gleichen Schwierigkeiten zu kämpfen, wie sie für die Glykoside angedeutet wurden.

Als esterartige Derivate des Tropans oder Hydrotropidins stehen sich besonders die Basen der Cocain- und Atropingruppe nahe. Cocain ist der ziemlich unbeständige, in wässriger Lösung teilweise schon durch Kochhitze verseifbare Methylester der Benzoyltropinkarbonsäure (Benzoyllecgonin), Atropin der Tropasäureester des Tropins. Nach den vorliegenden Beobachtungen ist Atropin auch im Organismus beständiger als Cocain. Von letzterem werden nur 5^{0/0}, von Atropin 33^{0/0} beim Kaninchen unverändert durch den Harn ausgeschieden. Chemisch definierbare Spaltungsprodukte waren noch nicht nachzuweisen, so daß es ungewiß bleibt, ob nur Verseifung oder weiter-

gehende Zersetzung im Stoffwechsel stattfindet (Wiechowski¹⁶⁵)). Sehr auffallend ist die Geschwindigkeit, mit welcher sich das Cocain im Kontakt mit lebenden Geweben verändert und unwirksam wird. Das Colchicin, der Methylester des Colchiceins, scheint im Organismus ebenso wenig wie das Arecolin (Methylester des Arecains) verseift zu werden.

Coffein, Theobromin und Theophyllin, die man früher zu den Alkaloiden zählte, gegenwärtig mit Rücksicht auf ihre Konstitution mit dem Xanthin und anderen verwandten biochemisch wichtigen Körpern in die Puringruppe zusammenfaßt, werden im Organismus des Warmblüters, soweit sie ihn nicht unverändert passieren, zum Teil weitgehend zersetzt, zum Teil durch Elimination einzelner Methyle in definierbare Abbauprodukte verwandelt. Das Xanthin als Stammsubstanz dieser Stoffe enthält im doppelt-ringförmig geschlossenen Molekül an Stickstoff gebunden drei durch Methyl ersetzbare Wasserstoffatome, das höchst methylierte Xanthin, das Coffein also drei Methylgruppen. Beim Durchgang durch den Organismus können diese drei Methyle des Coffeins oder die zwei Methyle des Theobromins und seines Isomeren, des Theophyllins, sukzessiv eliminiert werden, so daß nach Zufuhr dieser Purinkörper verschiedene ihrer niedrigeren Homologen, nach Angabe von Albanese¹⁶⁹) sogar das völlig entmethylierte Xanthin im Harn auftreten. Theobromin scheint im Stoffwechsel, auch des Menschen, etwas beständiger zu sein als Coffein. Bei dem vitalen Demethylierungsprozeß der Methylxanthine lassen die einzelnen Methylgruppen je nach ihrer Stellung im Purinring den chemischen Einflüssen des tierischen Stoffwechsels gegenüber eine verschiedene Beständigkeit erkennen. Die methodische Erforschung dieser Verhältnisse hat zur Entdeckung merkwürdiger Verschiedenheiten im Verhalten des Organismus des Hundes und Kaninchens geführt. Bezeichnet man die Methyle nach ihrer Stellung im Purinring mit den Zahlen 1, 3, 7, so wird beim Hunde 7, beim Kaninchen 3 am leichtesten, beim Hunde 3 und beim Kaninchen 1 am schwersten eliminiert (Krüger¹⁷⁰), Krüger u. Schmidt¹⁷¹)).

Retention von Giften im Organismus. Die Verbindungen, welche Gifte nach der Resorption mit Bestandteilen des Körpers eingehen, und die Veränderungen, die sie im Organismus erleiden, bewirken zuweilen, daß körperfremde Stoffe für lange Zeiträume, ja für Lebensdauer im Körper zurückgehalten werden. Fälle, in denen es sich nur um eine mehr oder weniger verzögerte Ausscheidung handelt, werden unten berücksichtigt werden. Sehr lange dauernde oder lebenslängliche Retentionen kommen nur bei anorganischen Stoffen vor, die sich in sehr schwer löslicher Form irgendwo in den Geweben ablagern. Das klassische Beispiel einer solchen Retention ist die Argyrie, Ablagerung einer feinkörnigen, schwarzen Silberverbindung in den Bindegewebsspalten der verschiedenen Organe, in den Wänden der Gefäße und Kapillaren und in der Haut, die nach dem arzneilichen Gebrauch von Silberpräparaten beim Menschen nicht selten beobachtet wird. Die abgelagerten schwarzen Körnchen sind in Cyankalium löslich, können demnach nicht reduziertes metallisches Silber sein. Vielleicht bestehen sie aus dem Umwandlungsprodukt eines Silberalbuminats. Der Hergang dieser Abscheidungen, bei welchen das Silber niemals in den Zellen der Gewebe angetroffen wird, ist noch nicht aufgeklärt. Die Silberablagerungen bedingen einerseits die irreparable dunkle Verfärbung der äußeren Haut, andererseits finden sie sich, abgesehen von anderen Organen, besonders reichlich in der

Rindensubstanz der Nieren und in den Kapillarwänden der Glomeruluschlingen. Mikroskopische Abbildungen extremer Glomerulusargyrie vom Menschen gibt Gerschun¹⁷²⁾. Argyrie besteht zuweilen ohne jegliche funktionelle Anomalien.

Tappeiner u. Brandl¹⁷³⁾ fanden, daß nach Fütterung von Hunden mit Fluornatrium Fluorverbindungen (CaF_2) in den Knochen und Zähnen abgelagert werden, ob für Lebensdauer, ist fraglich. In der Knochenasche von Tieren findet man nach länger dauernder Fütterung damit Strontium, in geringerer Menge auch Baryum (vergl. Heffter¹⁷⁴⁾).

Elimination. Nieren. Weitaus die meisten körperfremden Stoffe verlassen den Tierkörper mit dem Harn, wenn auch die Nieren für diejenigen Substanzen, die sie eliminieren, in der Regel nicht das alleinige Ausscheidungsorgan sind. Man findet viele Stoffe zugleich im Harn und in den Sekreten anderer Drüsen; die vom Intestinaltractus abgegebenen Mengen können unter Umständen durch die resorptive Darmfunktion von neuem ins Blut aufgenommen werden.

In sehr weiten Grenzen schwankt die Geschwindigkeit, mit welcher die Ausscheidung durch die Nieren stattfindet. Bei normaler Beschaffenheit des Organs ist außer der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes durch dasselbe die Durchlässigkeit der sezernierenden Zellen für den zu eliminierenden Stoff und die Konzentration maßgebend, in welcher letzterer im Blutplasma gelöst ist. Diese Konzentration wächst während der Resorption zu einem Maximum an und sinkt dann wieder infolge der Vorgänge, durch welche die resorbierten Stoffe an die Gewebelemente gebunden werden. Anorganische Salze und nicht kolloidale organische Stoffe werden mehr oder weniger rasch im Urin abgeschieden. Das Maximum der Elimination fällt in der Regel in die ersten 24 Stunden. Verzögerung der Ausscheidung verursacht zuweilen kumulative Wirkungen. Besonders verschleppt erscheint die Elimination durch die Nieren bei den Giften aus der Gruppe der Schwermetalle; auch sie werden wohl ohne Ausnahme, wenn auch häufig nur in sehr geringen Mengen, durch die Nieren ausgeschieden; nach Zufuhr von Arsenik, Quecksilber und Bleipräparaten erstreckt sich die Elimination im Harn auf Wochen und Monate.

Die Halogenalkalien sind nach der Resorption in kürzester Zeit im Harn nachweisbar. Quantitative Untersuchungen ergaben, daß beim Menschen Jodkalium in Gaben von 1—10,0 g niemals vollständig im Harn ausgeschieden wird. Es bestehen zwar ziemlich erhebliche individuelle Verschiedenheiten, im allgemeinen ist der mit dem Harn nicht wieder ausgeschiedene Anteil größer nach einmaliger als nach wiederholter Einverleibung des Salzes. Die Hauptmenge wird stets in den ersten 24 Stunden eliminiert. Nach Unterbrechung der Zufuhr dauert die Ausscheidung kleiner Mengen noch 2—3 Tage lang an. Da die Ausscheidung des Jods auf anderen Wegen in einem Umfang, der das hohe Defizit im Harn decken könnte, bis jetzt nicht nachweisbar ist, muß wohl ein erheblicher Teil des Halogens im Organismus in einer Verbindung zurückgehalten werden, die sich zunächst der Elimination entzieht (Lifschitz¹⁷⁵⁾). Ähnlichen Verhältnissen begegnet man bei den Bromiden. Auf die merkwürdigen Umstände der Bromretention kommen wir an einer anderen Stelle zurück. Aus Versuchen von Berger¹⁷⁶⁾ mit Lithiumjodid an Menschen ergab sich, daß die beiden Komponenten (Ionen) dieses Salzes getrennt und mit verschiedener Geschwindigkeit durch den Harn ausgeschieden wurden. Das Jod wurde rascher als das Lithium eliminiert, und

es war für die Schnelligkeit der Jodausscheidung gleichgültig, ob Jod als Kalium- oder Lithiumsalz einverleibt wurde. Die Lithiumausscheidung verlief langsamer, gleichviel ob das Lithium an Jod oder an Chlor gebunden war. Offenbar entstehen aus Lithiumhalogensalzen im Organismus durch Umsetzung mit den Karbonaten und Phosphaten die entsprechenden schwerer löslichen Lithiumsalze, die langsamer als die Jodide zur Ausscheidung gelangen.

Arsenige Säure geht teilweise in den Harn über. Nach Heffter¹⁷⁷⁾ schwankt die tägliche Ausscheidung beim Menschen nach therapeutischen Dosen je nach dem verschiedenen Applikationsmodus zwischen 8—22 $\frac{1}{10}$. Die Elimination verläuft sehr schleppend; qualitativ nachweisbare Arsenmengen können sich noch 7 Monate nach Unterbrechung der Zufuhr im Harn vorfinden.

Quecksilber, das immer nur in kleinen Mengen im Harn auftritt, war nach einer einmaligen Dosis von 0,6 g Calomel 8 Tage lang im Harn nachweisbar; nach längerer Quecksilberbehandlung ist der Harn noch Monate lang nach Unterbrechung der Kur quecksilberhaltig. Auch nach Bleivergiftungen hat man Spuren von Blei 2—3 Wochen lang im Urin von Menschen und Tieren gefunden. Rascher und verhältnismäßig reichlicher treten die Verbindungen des Chrom, Nickel, Kobalt und Wismut im Harn auf (vergl. Heffter¹⁷⁴⁾).

Über die Ausscheidungsformen organischer Substanzen ist das wichtigste schon oben angegeben worden; über die quantitativen Verhältnisse der Elimination ist man hier infolge analytischer Schwierigkeiten weniger orientiert. Bei den meisten stärker wirkenden organischen Giften erstreckt sich die Ausscheidung durch die Nieren anscheinend auf kürzere Zeiträume. Ein Gift, das besonders rasch und, wie es scheint, unverändert durch die Nieren abgeschieden wird, ist das Curarin. Die Elimination des Strychnins, das wenigstens teilweise unverändert im Harn des Menschen und der Warmblüter gefunden wird, geschieht langsamer; sie beginnt schon innerhalb der ersten Stunde nach der Aufnahme. v. Rautenfeld u. Plugge (cit. bei Heffter¹⁷⁴⁾) fanden den Urin noch 6—8 Tage lang strychninhaltig. Die Verzögerung der Ausscheidung macht die kumulative Wirkung des Strychnins nach längerer Verabfolgung kleinerer Dosen leicht verständlich.

Elimination durch den Intestinaltractus. Die Abscheidung durch die Schleimhaut der Verdauungsorgane ist für viele organische und anorganische Gifte nachgewiesen; die Mehrzahl der Beobachtungen beschränkt sich auf den qualitativen Nachweis; über den Anteil der verschiedenen Abschnitte und Drüsen des Verdauungsapparates bei der Giftelimination ist wenig sicheres bekannt.

Der qualitative Nachweis irgend eines Giftes in den Absonderungen des Intestinalkanals bietet an sich kein besonderes allgemeines Interesse; bei dem Umfange des hier in Betracht kommenden Blutgefäßgebietes und der großen Ausdehnung der Drüsenapparate ist a priori anzunehmen, daß die meisten gelösten Bestandteile des Blutplasmas ihren Weg auch in das Darmlumen finden werden. Vom Standpunkte der allgemeinen Toxikologie interessiert uns vor allem die Frage, ob in besonderen Fällen der Verdauungsapparat als Ausscheidungsorgan den Nieren überlegen ist.

Dies scheint bei der Elimination von Verbindungen aus der Reihe der Schwermetalle der Fall zu sein, für welche man vielfach den Darmtractus als das hauptsächliche Entgiftungsorgan betrachtet, obwohl nur wenige Beobach-

tungen vorliegen, in denen durch quantitative Analyse des Urins und Kotes das Überwiegen der Darmausscheidung zahlenmäßig festgestellt ist. Brandl¹⁷⁸⁾ fand bei einer Hündin nach intravenöser Injektion von weinsaurem Kupferoxydnatrium (3 mg Cu pro 1 Kilo Körpergewicht) von der injizierten Menge 7,64 % im Harn und 9,58 % im Darminhalt wieder; nach subkutaner Injektion des gleichen Salzes fanden sich 15,74 % (von 0,021 Cu pro 1 Kilo) der Giftmenge im Kot, im Harn nur geringe, nicht genauer bestimmte Mengen.

Bei chronischen Bleivergiftungen erhielt Dixon Mann¹⁷⁹⁾ aus dem Kote das Vier- bis Fünffache der im Harn ausgeschiedenen Bleimenge.

Silberverbindungen, die im Harn auftreten, werden, wie Kobert¹⁸⁰⁾ und seine Schüler Samoljoff und Gerschun annehmen, durch Vermittelung der Leukocyten, die sich damit beladen, auf der Schleimhaut des Darmkanals, bei Fröschen auf der Zungenschleimhaut abgeschieden.

Wismutsalze, die übrigens rasch und ziemlich reichlich in den Harn übergehen, findet man nach akuter Vergiftung reichlich in der Dickdarmschleimhaut (H. Meyer u. Steinfeld⁸⁸⁾).

Die älteren Angaben über Ausscheidung von Giften auf die Magenschleimhaut sind insofern nicht ganz beweiskräftig, als, worauf schon Nencki¹⁸¹⁾ gegenüber Bongers¹⁸²⁾ hinwies, bei den einschlägigen Versuchen der Übertritt von Darminhalt nach dem Magen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen war. Mit Vermeidung dieser Fehlerquelle hat kürzlich Bonanni¹⁸³⁾ an einer Hündin mit Heidenhain-Pawlowscher Magenfistel eine Anzahl von Substanzen untersucht und gefunden, daß Jodnatrium, Bromnatrium, Chlorlithium und Morphin in den Magen gelangen, Strontiumsalze, Alkohol, Chloroform, Chloralhydrat, salicylsaures Natrium, Antipyrin und Chinin hingegen nicht.

Die Überlegenheit des Intestinaltractus als Eliminationsorgan über die Nieren tritt am auffallendsten beim Morphin hervor. Tauber¹⁸⁴⁾ und Faust¹⁸⁵⁾ haben es nach subkutaner Applikation im Kot von Hunden zu 70 %, Cloetta¹⁸⁶⁾ allerdings nur zu 25—33 % der zugeführten Menge wiedergefunden; aus dem Harn kann es bekanntlich gewöhnlich entweder gar nicht oder nur in sehr kleiner Menge isoliert werden.

Galle. Entgiftung durch die Leber. Die Giftauusscheidung durch die Galle ist teils an Gallenfesttieren, teils durch Untersuchung der Blasen-galle post mortem bei verschiedenen Intoxikationen beobachtet. Die Zahl zuverlässiger quantitativer Untersuchungen ist freilich nicht groß. Verhältnismäßig reichlich, ca. 0,001—0,04 g in 100 g Galle, fand man Blei (Annuschat¹⁸⁷⁾, Lehmann¹⁸⁸⁾), Kupfer (Ellenberger u. Hofmeister¹⁸⁹⁾, Brandl¹⁷⁸⁾) und Quecksilber (Diepow¹⁹⁰⁾). Auf die Details der einschlägigen Untersuchungen, die wenig untereinander vergleichbar sind, kann hier nicht eingegangen werden. Es ist wahrscheinlich, daß in der Leber deponierte Gifte allmählich durch die Galle wieder ausgeschieden werden, und diese Frage steht in einem gewissen Zusammenhang mit der viel besprochenen entgiftenden Wirkung der Leber überhaupt. Ohne diesem Organ eine spezifische Entgiftungsfunktion zuzuschreiben, muß man zugeben, daß verschiedene Vorgänge in der Leber einen wesentlichen Einfluß auf die Wirkung von Giften und auf den Verlauf von Vergiftungen ausüben können. Manche der oben besprochenen Synthesen vollziehen sich, wenn auch nicht ausschließlich, so doch in bevorzugtem Maße in der Leber, so die Bildung von Harnstoff aus Ammoniak (v. Schröder¹⁹¹⁾), die Entstehung von Ätherschwefelsäuren aus Phenolen (Baumann¹³⁹⁾), Embden u. Glaeßner¹⁹²⁾). In solchen und

ähnlichen Fällen verwandelt das Leberparenchym giftige in weniger giftige oder ungiftige Stoffe, ohne sie dauernd zurückzuhalten. Baumann fand den Phenylschwefelsäuregehalt der Leber eines mit Phenol vergifteten Hundes 19 mal so groß als denjenigen des Blutes, bemerkt aber, daß diese Anhäufung eine vorübergehende war: die in der Leber gebildeten löslichen Produkte werden durch die Zirkulation weitergeführt und in den Nieren ausgeschieden. Nichts berechtigt aber zu der Annahme, daß diese und ähnliche chemische Umwandlungen, die dem Effekte nach als Entgiftungen imponieren, nur in der Leber stattfinden.

Daß außerdem in der Leber manche Gifte, insbesondere wiederum die Verbindungen der Schwermetalle, fester zurückgehalten werden, ist lange bekannt. Die tatsächliche Grundlage liefern in erster Linie quantitative Untersuchungen über die Verteilung der Gifte in den verschiedenen Organen des Körpers post mortem. Meistens wies die Leber den höchsten Prozentgehalt auf, so nach der Vergiftung mit Kupfersalzen (Ellenberger u. Hofmeister¹⁸⁹), Brandl¹⁷⁸), Zinksalzen (Lehmann¹⁹³), Arsenik (Heffter¹⁷⁷). Quecksilber wurde reichlicher in der Niere als in der Leber angetroffen (Ullmann¹⁹⁴). Blei haben verschiedene Beobachter bald in der Leber, bald in der Niere reichlicher gefunden.

Für die Entscheidung der wesentlichen Frage, welcher Bruchteil der resorbierten Menge eines Giftes in der Leber gespeichert wird, findet man in der Literatur nur wenig sichere Anhaltspunkte, da bei den meistens per os bewirkten Vergiftungen die resorbierte Menge in der Regel nicht bestimmt worden ist. Nach den Versuchen von Brandl¹⁷⁸) mit Kupfersalzen findet bei diesem Metall in der Tat eine sehr reichliche Ablagerung in der Leber statt; es fanden sich nach subkutaner Injektion (Hund) 53 %, nach intravenöser 15,15 %, in einem Falle nach Fütterung (Kaninchen) 45 % der resorbierten Giftmenge in der Leber wieder vor. Inwieweit aber die Leber hinsichtlich ihrer Fähigkeit, Gifte zu binden, anderen Organen gegenüber eine Sonderstellung einnimmt, müßte natürlich für jedes einzelne Gift genauer festgestellt werden.

Man hat neuerdings zu ermitteln versucht, von welchen Bestandteilen der Leberzellen Gifte gebunden werden (Slowtzoff¹⁹⁵); v. Vámosy¹⁹⁶). Das Hauptresultat dieser Untersuchungen kann man kurz dahin zusammenfassen, daß Verbindungen des Kupfers, Quecksilbers, Arsens, die sich bei der Vergiftung intra vitam oder nach Durchleitung giftigen Blutes durch das überlebende Organ im Leberparenchym abgelagert haben, daraus nicht durch Auswaschen mit indifferenten Lösungsmitteln, sondern erst nach künstlicher Verdauung mit Pepsinsalzsäure wieder in Lösung gebracht werden können. Danach wird angenommen, daß die Bindung an die Nukleoalbumine und Nukleine der Leberzellen erfolgt. Quecksilber scheint teilweise auch an Globuline gebunden zu werden.

v. Vámosy¹⁹⁶) hat ein gewisses Bindungsvermögen der Leber auch für Strychnin und Chinin beobachtet und glaubt, daß diese Alkaloide eine chemische Verbindung mit den Nucleinen eingehen. Durch Versuche an Hunden mit Eckscher Fistel bestätigten Rothberger u. Winterberg¹⁹⁷) das Entgiftungsvermögen der Leber für Strychnin. Fistelhunde gingen regelmäßig nach Injektion von Strychnindosen zugrunde, die für Tiere mit normaler Leberzirkulation nicht tödlich waren. Atropin und Curare wurden von der Leber nicht zurückgehalten.

Heffter¹⁷⁷⁾, der die Bindung von arseniger Säure an die Lebernukleine auch an totem Material bewerkstelligen konnte, faßt mit Recht auch die Möglichkeit ins Auge, daß es sich bei diesen Speicherungen auch um physikalische Vorgänge (Adsorption) handeln kann. Biltz¹⁹⁸⁾ zeigte, daß auch die bekannte antidotarische Wirkung des Eisenoxydhydrats gegen arsenige Säure (Antidotum Arsenici) nicht, wie man bisher allgemein angenommen hatte, auf der chemischen Verbindung der beiden Stoffe, sondern auf der Adsorption der arsenigen Säure durch das kolloidale Ferrihydroxyd beruht.

Bezüglich anderweitiger sonstiger Ausfuhrwege für Gifte aus dem Organismus müssen wir uns auf einige kurze Bemerkungen beschränken. Bei Körpertemperatur flüchtige Stoffe können durch die Lungen exhaliiert werden. Die Absonderungen im Schweiß, Speichel, in der Milch sind zwar meistens geringfügig, aber doch in vielen Fällen positiv unzweifelhaft nachgewiesen (L. Lewin¹⁹⁹⁾). Arsen findet sich nach länger dauernder Zufuhr bei Menschen und Warmblütern in den Haaren und in den Epidermiszellen der Haut; Haare von Tieren, die kein Arsen erhalten hatten, sowie auch eine größere Zahl von Schafwolleprobe erwiesen sich als arsenfrei (Heffter¹⁷⁷⁾).

4. Wirkungen auf das Blut.

Alle resorptiven Vergiftungen kommen durch Vermittelung des Blutes zustande. Wenn man diejenigen als Blutwirkungen bezeichnet, bei denen die Wirkung im Blute lokalisiert erscheint, insofern als die für die Vergiftung entscheidende Reaktion sich vorwiegend oder ausschließlich an Bestandteilen des Blutes abspielt, kann man zwischen Wirkungen auf das Plasma und solchen auf die geformten Blutelemente unterscheiden. Ein Fall der ersteren Kategorie ist die resorptive Säurevergiftung beim Pflanzenfresser; wir haben es vorgezogen, denselben bei den Stoffwechselwirkungen abzuhandeln. Von sonstigen toxischen Plasmawirkungen kämen Einflüsse auf die Blutgerinnung in Betracht. Die Frage, ob es Gifte gibt, die im lebenden Organismus intravaskuläre Gerinnungen hervorrufen, kann nur hinsichtlich einiger Tiergifte bejaht werden. Nach Martin²⁰⁰⁾ bewirkte intravenöse Injektion geeigneter Dosen des Giftes von *Pseudechis porphyraceus* bei Hunden und Kaninchen mehr oder weniger allgemeine intravaskuläre Thrombose. Spinnengift steigert in vitro die Gerinnbarkeit des Blutes. Intravaskuläre Gerinnungen sind zuweilen bei der Wirkung des Karakurtengiftes (Kobert, cit. bei Faust⁵²⁾) beobachtet. Besser ist man über gerinnungshemmende Einflüsse orientiert, unter denen aber für die Toxikologie lediglich wieder die Schlangengifte Bedeutung haben. Das Gift der meisten Kolubriden hebt die Gerinnbarkeit des Blutes auf, sowohl in vitro als auch im lebenden Organismus. Dieser „negativen“ Phase der Wirkung geht zuweilen, wie in dem oben erwähnten Falle (Martin), eine „positive“ voraus. Morawitz²⁰¹⁾ schreibt die gerinnungshemmende Wirkung des Kobragiftes, über welches er genauere Untersuchungen anstellte, einer in dem Gifte enthaltenen Antikinese zu. —

Die Grenzschichte der roten Blutkörperchen ist für verschiedene in ihrem wässrigen Medium gelöste Stoffe im wesentlichen gleich durchlässig oder undurchlässig wie andere tierische oder pflanzliche Zellen (vergl. oben S. 199 und Hamburger²⁰²⁾). Nach der Aufnahme von Giften ins zirkulierende Blut werden daher viele Gifte, wie Gase, viele organische Stoffe, die Kohlenwasserstoffe und ihre Halogenderivate, Alkohole, Aldehyde, Ketone, Äther,

Ester usw., in die Blutkörperchen eindringen. Bei der Wirkung von Salzen, für welche Zellen sowie Blutkörperchen im allgemeinen nicht oder nur wenig durchlässig sind, ist mit Rücksicht auf Beobachtungen von Hamburger u. Lier²⁰³⁾ an die Möglichkeit zu denken, daß nur die Säureanionen eindringen und so vielleicht unter anderem die Wirkung der chloresäuren Salze auf die Blutkörperchen ihre Erklärung finden könnte. Stoffe, für welche die Grenzschicht permeabel ist, werden sich zwischen Plasma und Blutkörperchen im Verhältnis ihrer Löslichkeit in beiden verteilen und mit dem Protoplasma der Blutzellen je nach ihren chemischen Eigenschaften reagieren. Nur in vereinzelten Fällen können wir über solche Reaktionen etwas näheres aussagen, so z. B. wenn sie sich am Blutfarbstoff vollziehen. So ist die Bildung des Kohlenoxydhämoglobins ein umkehrbarer Prozeß, bei welchem das Protoplasma der roten Blutkörperchen allem Anscheine nach nicht geschädigt wird.

In der Regel werden Giftwirkungen auf die Blutkörperchen erst dadurch offenbar, daß sie zur **Hämolyse** führen, die mit der Schädigung oder dem Zerfall des Protoplasmas verbunden und höchst wahrscheinlich immer irreversibel ist. Indessen fehlt es nicht ganz an Anhaltspunkten dafür, daß auch die schließlich zur Hämolyse führenden Giftwirkungen Stadien durchlaufen, in denen der Vorgang noch umkehrbar ist. Äther dringt in die Blutkörperchen ein. Das Verhältnis seiner Verteilung zwischen Blutzellen und Plasma ist nicht genauer ermittelt. Wir wissen aber, daß er in vitro schon bei schwacher Konzentration Hämolyse bewirkt und daß dies im zirkulierenden Blut, wenn überhaupt, jedenfalls nur in geringem Grade der Fall ist. Die Blutzellen geben bei geringen Graden der Wirkung den Äther wieder an das Plasma ab, sobald die Ätherkonzentration des letzteren entsprechend abgenommen hat.

Auch Stoffe, für welche die Grenzschicht impermeabel ist, können auf die Blutkörperchen wirken, indem sie von außen angreifen und die Grenzschichte verändern.

Der Vorgang der Hämolyse, d. h. der Auflösung des Blutfarbstoffes im Plasma, ist von verschiedenen Gesichtspunkten aus eingehend experimentell verfolgt worden und kann bekanntlich in vitro durch die verschiedenartigsten Einflüsse herbeigeführt werden. Auch die toxische Hämolyse im zirkulierenden Blute wird wohl, je nach der Eigenart des Giftes, auf verschiedene Weise zustande kommen. Eine mehr oder weniger tiefgreifende Veränderung des Protoplasma wird man als Ursache immer voraussetzen dürfen, wenn man auch die Vorgänge im einzelnen nicht genau übersehen kann. Wir wissen nichts darüber, ob Blutzellen, die einmal Blutfarbstoff abgegeben haben, solchen wieder aufnehmen können. In der Regel führt der Prozeß jedenfalls zum Untergang des Blutkörperchens.

Der einzige Fall, in welchem bis jetzt die hämolytische Wirkung eines Giftes mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Reaktion desselben mit einem bestimmten Bestandteil der Blutkörperchen zurückgeführt werden konnte, ist die Saponinwirkung; sie bietet unsomehr Interesse, als hier zugleich die Verteilung der Wirkung auf die Blutkörperchen und ihr Medium, das Serum, hervortritt. Ransom²⁰⁵⁾ fand, daß rote Blutkörperchen in isotonischer serumfreier Kochsalzlösung gegen Saponin fünfmal so empfindlich sind wie im Serum. Letzteres schützt also die Blutkörperchen einigermaßen gegen das Gift, verliert aber diese Schutzkraft, wenn man es durch Ausschütteln mit Äther von Cholesterin befreit, während Zusatz von Cholesterin (mit Hilfe

von Lecithin gelöst) zum Medium erhebliche Mengen von Saponin für die Blutzellen unschädlich macht, indem es offenbar das Gift an sich reißt. Da nun sonst Saponin die Blutkörperchen unter Hämolyse zerstört und auch diese selbst bekanntlich Cholesterin enthalten, erscheint umgekehrt die Reaktion von Cholesterin und Saponin innerhalb des Protoplasma der Blutzelle als Ursache ihrer Schädigung, offenbar weil das Cholesterin als normaler Bestandteil für den Fortbestand der Blutzellen unerlässlich ist, oder, wie Ransom ausführt, weil das Saponin, je nach seiner Konzentration mehr oder weniger langsam vordringend, die Grenzschicht der Blutkörperchen durch Entziehung von Cholesterin zum Zerfall bringt. Lecithin ist für den ganzen Vorgang bedeutungslos.

Geringere Grade von toxischer Hämolyse können latent verlaufen; auf Grund experimenteller Befunde ist anzunehmen, daß kleinere Mengen gelösten Hämoglobins in der Leber und anderen Organen aus dem Kreislauf eliminiert und dort weiter verarbeitet werden (Ponfick²⁰⁶), Gorodecki u. Stadelmann²⁰⁷). Reines Hämoglobin scheint an sich ungiftig zu sein. Tiere ertragen nach intravenöser, subkutaner oder intraperitonealer Einverleibung nicht unbeträchtliche Mengen davon ohne erhebliche Gesundheitsstörungen (Gorodecki u. Stadelmann l. c. und Schurig²⁰⁸). Es hängt also wohl lediglich von der Geschwindigkeit des hämolytischen Prozesses ab, ob und unter welchen Erscheinungen er sich der Beobachtung zu erkennen gibt. Auch ist die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß unter dem Einfluß von Giften Blutkörperchen in größerem Umfange als normal auch ohne vorhergehende Hämolyse für ihre physiologische Funktion untauglich gemacht, aus dem Kreislauf entfernt und in den geeigneten Organen dann abgebaut werden.

Ausscheidung von Blutfarbstoff im Harn ist das untrüglichste Symptom einer intensiveren Hämolyse und die damit verbundenen Läsionen der Niere häufig die Ursache des tödlichen Ausgangs von Vergiftungen mit hämolytischen Giften.

Im allgemeinen ist der Verlauf solcher Intoxikationen mehr oder weniger protrahiert. Genauere Nachweise darüber, wie lange es unter verschiedenen Umständen (Dosis, Applikationsort) dauert, bis nach erfolgter Vergiftung Blutfarbstoff im Harn erscheint, fehlen leider sowohl in der kasuistischen als auch in der experimentellen Literatur. Mit Toluylendiamin vergiftete Katzen zeigten in der Regel erst am zweiten Tage Hämoglobinurie (Stadelmann²⁰⁹), nach Inhalation von Arsenwasserstoff tritt sie beim Menschen (Kunkel²¹⁰) und Hunden (Stadelmann²⁰⁹) frühestens nach 6–8 Stunden ein. Bei intensiver toxischer Hämolyse findet man sowohl im Harn als auch im Blute neben Oxyhämoglobin auch Methämoglobin (Stadelmann)).

Menschen und Tiere reagieren auf hämolytische Gifte nicht immer mit den gleichen Symptomen. Nach Vergiftungen mit Toluylendiamin beobachtete Stadelmann unter 30–40 Fällen bei Hunden nur einmal Hämoglobinurie, bei Katzen fast immer, bei Kaninchen niemals. Letztere Tiere gingen aber trotzdem unter extremer Anämie zugrunde. Inhalation von Arsenwasserstoff, die auch beim Menschen Hämoglobinurie verursacht, hatte diese Wirkung auch bei allen Versuchstieren. Nach Vergiftung mit Morcheln (*Helvella esculenta*) ist beim Menschen bisher niemals Hämoglobinurie beobachtet, während sie im Tierversuch (Kaninchen, Hund) fast regelmäßig erfolgt (Boström²¹¹), Ponfick²¹²), Boehm u. Külz²¹³). Eine ganz enorme Hämoglobinurie bewirkt bei Hunden und Kaninchen das Gift aus den Käfer-

larven der *Diamphidia locusta*, einem Pfeilgifte der Buschmänner (Boehm u. Starcke²¹⁴)).

Hämolytische Gifte verursachen ferner häufig Icterus und zwar mit oder ohne gleichzeitige Hämoglobinurie. Eingehende Untersuchungen über den **toxischen Icterus** und seinen Zusammenhang mit der Hämolyse verdankt man besonders Naunyn u. Stadelmann (l. c.). Das allgemein anerkannte Ergebnis dieser Forschungen besteht darin, daß alle näher studierten Fälle des toxischen Icterus hepatogen sind. Die Störung der Leberfunktion äußert sich zunächst in der Zunahme der Bilirubinausscheidung durch die Galle, wobei die Menge der letzteren nur anfangs etwas vermehrt, später aber bis fast zum Versiegen vermindert wird. Auf der Höhe der Wirkung (Toluylendiamin, Arsenwasserstoff) ist die Galle von Gallenfeststoffen sehr zähflüssig und wird schließlich fast farbstofffrei. Im Harn sind Gallensäuren häufig, Gallenfarbstoff immer vorhanden. Die Zähflüssigkeit des Sekrets wird als nächstliegende Ursache der Stauung in den feineren Gallengängen und damit auch der Resorption der Galle ins Blut angesehen. Browicz²¹⁵) fand in der Leber nach Vergiftung mit Toluylendiamin die interlobulären Kapillargefäße und die intracellulären Gallenkapillaren stark erweitert, in den Blutkapillaren Klumpen von Blutkörperchen und in den Wandzellen der Blutkapillaren Ablagerungen von Gallenbestandteilen; er vermutet, daß die Galle intralobulär nicht durch einfache Stauung, sondern durch den gesteigerten Sekretionsdruck in den Leberzellen in die benachbarten Blutkapillaren hineingetrieben wird.

Im Verlaufe der Phosphorvergiftung sah Stadelmann ähnliche Anomalien der Gallensekretion wie nach Toluylendiamin und Arsenwasserstoff. Auch hier handelt es sich möglicherweise primär um vermehrten Zerfall roter Blutkörperchen, wie er, wenigstens an mit Phosphor vergifteten Hühnern, von Tausig²¹⁶) in der Tat nachgewiesen ist.

Nachdem Brauer²¹⁷) an Gallenfeststoffen nach Vergiftung mit Alkohol den Übergang von Eiweiß in die Galle neben eigentümlichen zylindrischen Gebilden in derselben beobachtet hatte, fand Pilzecker²¹⁸), daß nach Vergiftung mit Phosphor Eiweiß, Fetttröpfchen, zerfallene Leberzellen und Brauersche Zylinder in der Galle auftreten. Es läßt sich natürlich nichts sicheres darüber sagen, in welchem engeren Zusammenhange diese Störungen der Leberfunktion mit den hämolytischen Prozessen stehen, um so weniger, als die letzteren ja doch nur Teilerscheinungen der Vergiftung sind und nicht zu entscheiden ist, inwieweit direkte Wirkungen der Gifte auf die Leberzellen an dem Endeffekt beteiligt sind.

Veränderungen des Blutfarbstoffes. Von chemischen Veränderungen des Blutfarbstoffes kommen als Ursachen von Vergiftungen die Bildung von Kohlenoxydhämoglobin und die Entstehung von Methämoglobin in Betracht.

Kohlenoxydhämoglobin entsteht im zirkulierenden Blute bei Einatmung kohlenoxydhaltiger Luft; es ist durch ein charakteristisches Spektrum ausgezeichnet und kann wie Oxyhämoglobin in Form von Kristallen isoliert werden; von Oxyhämoglobin unterscheidet es sich besonders durch seine größere Beständigkeit oder geringere Dissoziationsfähigkeit; es wird durch Sauerstoff nur langsam unter Abgabe von Kohlenoxyd zerlegt und ist daher im lebenden Organismus zur respiratorischen Funktion untauglich.

Bei der Einatmung von kohlenoxydhaltiger Luft bei gleichzeitiger Ein-

wirkung von Kohlenoxyd und Sauerstoff auf das Blut wächst schon bei geringer Partiarspannung des Kohlenoxyds der Gehalt des Blutes an Kohlenoxydhämoglobin und damit die Gefahr der Vergiftung rasch an. Eine Hämoglobinlösung, die sich mit einem Gasgemenge von 0,1 % Kohlenoxyd und 20 % Sauerstoff ins Gleichgewicht gesetzt hat, enthält schon 42,4 % Kohlenoxydhämoglobin. Bei 1 % Kohlenoxyd sind 88 % davon vorhanden. Durch die Anwendung des Gesetzes der chemischen Massenwirkung und auf Grund spektrophotometrischer Beobachtungen konnte Hüfner²¹⁹⁾ für die Verteilung des Blutfarbstoffes zwischen Sauerstoff und Kohlenoxyd die Gleichgewichtskonstanten feststellen. Der Quotient dieser Konstanten hat für verschiedene Konzentrationen des Kohlenoxyds (von 0,1—3,19 %) bei 37,5° den nahezu konstanten Wert 0,005, wonach die Reaktionsgeschwindigkeit oder Affinitätsgröße von Hämoglobin und Kohlenoxyd das zweihundertfache derjenigen von Hämoglobin und Sauerstoff beträgt.

Kaninchen gehen rasch zugrunde, wenn die eingeatmete Luft 0,4 % CO enthält (Gruber²²⁰⁾), oder wenn 70 % ihres Hämoglobinbestandes in Kohlenoxydhämoglobin übergegangen sind (Dreser²²¹⁾).

Die Kohlenoxydvergiftung ist im wesentlichen als Erstickung aufzufassen. Der chemische Prozeß der Bindung des Kohlenoxyds an das Hämoglobin geht im lebenden Organismus innerhalb des Protoplasmas der roten Blutkörperchen vor sich, ohne daß sie, wie es scheint, dabei geschädigt werden.

Die Entstehung von Methämoglobin im zirkulierenden Blute ist bei der Wirkung sehr vieler und verschiedener Gifte beobachtet.

Methämoglobin verleiht dem Blute eine schokoladenbraune Farbe und zeigt in ganz reinen Lösungen im Spektrum nur ein charakteristisches Absorptionsband im Rot (Dittrich²²²⁾). Mit Kohlenoxydhämoglobin hat es die Eigenschaft gemein, daß es als Sauerstoffvehikel im lebenden Organismus untauglich ist. Sobald ein größerer Teil des Blutfarbstoffes in Methämoglobin verwandelt ist, tritt Sauerstoffmangel und eventuell Erstickung ein. Im zirkulierenden Blute gelöstes Methämoglobin verschwindet rasch aus der Zirkulation und kann, vorausgesetzt, daß noch ausreichende Mengen normalen Blutfarbstoffes vorhanden sind, als unschädlich angesehen werden (Dittrich).

Methämoglobin, aus welchem weder im Vakuum noch durch Kohlenoxyd Sauerstoff ausgetrieben wird (Hüfner u. Otto²²³⁾), läßt sich ebenso wie Oxyhämoglobin durch Schütteln mit Stickoxydgas und Harnstoff unter Entwicklung von Stickgas in Stickoxydhämoglobin ($\text{Hb} \cdot \text{NO}$) verwandeln. Hüfner u. R. Külz²²⁴⁾ benutzten diese Reaktion, um durch Messung des bei derselben in beiden Fällen entbundenen Stickgases den Sauerstoffgehalt beider Blutfarbstoffe (des Oxy-, resp. Methämoglobins) miteinander zu vergleichen und fanden für beide nahezu gleiche Werte. Ein wesentlicher Unterschied besteht in der viel festeren Bindung des Sauerstoffs im Methämoglobin. Der chemische Vorgang bei der Verwandlung von Oxyhämoglobin in Methämoglobin ist noch nicht aufgeklärt. In wässrigen Lösungen von Blut oder Oxyhämoglobin bildet sich schon nach längerem Stehen, beim langsamen Eintrocknen oder bei vorsichtigem Erwärmen etwas Methämoglobin. Bei der sehr ergiebigen Methämoglobinbildung durch Oxydationsmittel, wie Ferricyanalkalium oder Permanganat in vitro entwickelt sich lebhaft gasförmiger Sauerstoff. v. Zeynek u. Hüfner²²⁵⁾ ermittelten quantitativ, daß die ganze, an Hämoglobin gebundene Sauerstoffmenge während der Reaktion ausgetrieben wird. In diesem Falle geht also der Prozeß mit einer vollständigen Dissoziation

des Oxyhämoglobins einher; es ist nur fraglich, auf welche Weise von neuem sich Hämoglobin und Sauerstoff zu Methämoglobin verbinden.

Auch Reduktionsmittel, wie Pyrogallol oder Hydroxylamin, endlich viele indifferente Stoffe, darunter viele solche, für welche die Blutkörperchen durchlässig sind, z. B. Anilin, Acetanilid, Phenacetin, Nitrobenzol usw., und einige Salze (Chlorate, Jodate, Nitrite) verursachen in vivo et vitro Methämoglobinbildung.

Bei Vergiftungen tritt Methämoglobinämie zuweilen als eine vorübergehende Erscheinung ohne schwere Folgen auch beim Menschen auf. Andererseits weiß man, daß methämoglobinbildende Gifte nicht selten Icterus, Methämoglobinurie und im Zusammenhang damit Störungen der Nierenfunktion zur Folge haben. Marchand²²⁶⁾ hat zuerst für die Vergiftung mit chloresäuren Salzen die Methämoglobinbildung als Ursache des Zerfalls der roten Blutkörperchen angesprochen. Mikroskopische Befunde der Auslaugung, des körnigen Zerfalls und der Auflösung von Erythrocyten sind an Menschen und Tieren sowohl von Ries²²⁷⁾ als auch von Marchand konstatiert worden. Es erhebt sich daher im allgemeinen die Frage, ob und in welchem Grade die Methämoglobinbildung als solche das Protoplasma der Blutkörperchen schädigt und ob sie als direkte Ursache des Zerfalls derselben anzusehen ist.

Aus den Versuchsergebnissen Dittrichs (l. c.) kann man entnehmen, daß Methämoglobinämie, auch erheblichen Grades, nicht notwendig zum Zerfall roter Blutkörperchen zu führen braucht. Im Blute von Hunden, die Vergiftungen mit Nitrobenzol oder Acetanilid trotz intensiver Methämoglobinämie mit dem Leben überstanden hatten, fand er die Erythrocytenzahl weder während noch nach der Vergiftung vermindert. Offenbar kann also das Methämoglobin aus den Blutkörperchen, ohne daß sie dabei zugrunde gehen, wieder verschwinden (wieder in Oxyhämoglobin zurückverwandelt werden). Schon Marchand (l. c.) gibt an, daß das Serum von Hunden während der Vergiftung mit chloresäurem Natrium nicht immer gelöstes Methämoglobin enthält, und Limbeck²²⁸⁾ konnte bei tödlicher Chloratvergiftung (Hunde) trotz braunschwarzer Verfärbung des Blutes intra vitam keine Abnahme der Erythrocytenzahl konstatieren. Möglicherweise werden die bei dem protrahierten Verlauf dieser Vergiftung progressiv geschädigten Blutzellen erst nachträglich hämolysiert. Im Verlauf der Chloratvergiftung beim Menschen ist wenigstens vereinzelt Hämoglobinurie erst nach dem Schwinden der Methämoglobinämie beobachtet. Durch schwere Vergiftungen mit methämoglobinbildenden Stoffen dürfte daher vielleicht die Resistenz der Blutzellen vermindert und ihr Untergang herbeigeführt werden, obwohl der sichere Beweis fehlt, daß das Methämoglobin die letzte Ursache dafür ist. Es ist immerhin auffallend, daß gerade Gifte, die rasch sehr starke Methämoglobinämie erzeugen, wie Amylnitrit, Acetanilid u. a., kaum jemals die Folgen des Blutkörperchenzerfalls und der Hämolysen herbeiführen.

Hämatoporphyrin. Das eisenfreie, mit dem Bilirubin isomere Hämatoporphyrin wurde als abnormer Harnbestandteil bei schwerer chronischer Sulfonalvergiftung, besonders von Frauen, zuerst von Salkowski²²⁹⁾ nachgewiesen. Nach akuten Vergiftungen, auch mit sehr großen Dosen, ist diese Anomalie bis jetzt nicht beobachtet. In der Folge gelang es Neubauer²³⁰⁾, Hämatoporphyrinurie durch Sulfonal und andere Stoffe der Sulfongruppe auch experimentell bei Kaninchen (nicht bei Katzen und Hunden!) hervorzurufen.

Gesunden Tieren einverleibtes Hämatoporphyrin geht, wie schon Nencki u. Sieber²³¹⁾ fanden und Neubauer bestätigte, erst bei Verwendung größerer Mengen und auch dann nur spärlich in den Harn über und scheint an und für sich nicht giftig zu sein. Schon nach Zufuhr von sehr kleinen Mengen (0,003 g pro Kilo Körpergewicht) war der Farbstoff in der Galle von Kaninchen, die normaliter frei davon ist, nachweisbar; demnach dürfte die Elimination kleinerer Mengen auf diesem Wege quantitativ erfolgen.

Mit Sulfonal (0,25–1,0 g pro die) vergiftete Kaninchen schieden im Harn einige Tage nach Beginn der Sulfonalfütterung wechselnde Mengen von Hämatoporphyrin aus; von den Organen enthielt nur die Leber den Farbstoff, mitunter in beträchtlichen Mengen, und auch die Galle war fast immer hämatoporphyrinhaltig. Eine Veränderung des Blutes war nicht nachweisbar. Trotzdem ist eine Wirkung des Giftes auf das Blut, wahrscheinlich vermehrter Zerfall roter Blutkörperchen auch in diesem Falle wohl als das primäre anzusehen, und das außergewöhnliche Symptom der Hämatoporphyrinurie wahrscheinlich auf Besonderheiten beim Abbau des Hämoglobins in der Leber zurückzuführen.

Leukocyten. Die amöboiden Bewegungen als sichtbare Lebensäußerungen machen die Leukocyten zu einem elementaren, für die Beobachtung von Giftwirkungen geeigneten Objekt. Seitdem Binz²³²⁾ 1867 die Empfindlichkeit der weißen Blutzellen gegen Chininsalze beobachtet und den Zusammenhang dieser das Protoplasma gewissermaßen lähmenden Wirkung mit der Verminderung der Diapedese der Leukocyten am freigelegten Froschmesenterium dargetan hatte, hat man auf diese Weise häufig die Empfindlichkeit des Protoplasmas gegen verschiedene Gifte zu ermitteln versucht.

Bei Vergiftungen wird die Konzentration des Giftes im Blute wohl nur ausnahmsweise ausreichen, um das Maximum der Wirkung (Lähmung oder Tötung der Leukocyten) in vivo zustande kommen zu lassen, und wir wissen nichts darüber, ob sie einen Anteil an den Erscheinungen und dem Ablauf einer Vergiftung hat.

Die Fähigkeit lebender Leukocyten, fein verteilte feste Körper in ihr Protoplasma aufzunehmen (Phagocytose), hat für die Toxikologie insofern Bedeutung, als, wie die Beobachtung lehrt, auch giftige Stoffe oder im Organismus aus solchen entstandene unlösliche Produkte, wie z. B. metallisches Quecksilber, Eisen, Silber (Kobert), auf diese Weise im Tierkörper transloziert werden können. Nach intravenöser Injektion von Mikroben oder fein verteilten unlöslichen Pulvern verschwinden die Leukocyten rasch für einige Zeit aus dem Blute (Werigo²³³⁾). Die gleiche Wirkung soll auch gelösten körperfremden Stoffen, wie Bouillon, Terpentin, Strychnin, zukommen. Die Hypoleukocytose erreicht im letzteren Falle innerhalb 5–10 Minuten ihr Maximum und dauert etwa $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde lang an; vorherige Milzunterbindung ist ohne Einfluß (Héricourt und Ch. Richet²³⁴⁾). Maurel²³⁵⁾ nennt solche Stoffe, zu denen auch Cocain, Chloroform, Chinin usw. gehören, leukocyticide und führt die Hypoleukocytose darauf zurück, daß die durch die injizierten Gifte in Kugelform übergeführten und an Volumen vergrößerten Leukocyten in engeren Kapillargebieten, die sie nicht mehr zu passieren vermögen, zurückgehalten werden(?).

Die Zahl der im Blute kreisenden Leukocyten wird bekanntlich unter normalen Verhältnissen beim Fleischfresser durch die Aufnahme eiweißreicher Nahrung um durchschnittlich 76% vermehrt (Verdauungsleukocytose,

Hofmeister²³⁶)). Einen ähnlichen Einfluß haben bei stomachaler (nicht bei subkutaner!) Zufuhr flüchtige Stoffe, Gewürze, ätherische Öle, Bitterstoffe, einige Alkaloide, wie z. B. Strychnin, kolloidales Eisenoxyd, Bismutsubnitrat. Nach subkutaner Zufuhr scheinen im allgemeinen alle diejenigen Stoffe Hyperleukocytose zu bewirken, die örtlich reizen (Terpentin, Glykoside usw.), während mit der reinen Nekrose keine Leukocytose verbunden ist (Winternitz²³⁷)). Vorübergehende Schwankungen in der Zahl der zirkulierenden Leukocyten sind bei Vergiftungen eine sehr häufige Erscheinung, die sich oft aus einer positiven und negativen Phase zusammensetzt.

Besonders intensive Hyperleukocytose tritt nach intravenöser oder subkutaner Injektion von Zimtsäure und zimtsaurem Natrium (Landerer, Richter u. Spiro²³⁸)) und bei der Wirkung des Colchicins auf. Im letzteren Falle geht der positiven eine negative Phase der Wirkung (Hypoleukocytose) voraus, während welcher sich die Leukocyten hauptsächlich im Knochenmark und in den Lungen anhäufen. An der Vermehrung sind bei manchen anderen toxischen Leukocytosen vorwiegend die polynukleären Zellen beteiligt, während die Zahl der Lymphocyten kaum verändert ist. Auf der Höhe der Hyperleukocytose findet man die Leukocytenzahl im Knochenmark verringert (Dixon²³⁹)).

Die durch Pilocarpin, Muscarin und Baryumchlorid bei Tieren hervorgerufene Hyperleukocytose, eine Lymphocytose, der keine Hypoleukocytose vorangeht, ist mechanischen Ursprungs und auf die von den genannten Giften bewirkte Kontraktion der glatten Muskeln der Milz und Lymphdrüsen zurückzuführen. Atropin, das diese Muskelwirkung verhindert, verhindert in diesem Falle auch die Leukocytose; auch durch elektrische Reizung der Milznerven kann eine ähnliche Leukocytose erzeugt werden (Harvey⁴⁴⁷).

5. Organwirkungen.

Im folgenden soll in kurzer Zusammenfassung der wichtigsten Tatsachen dargelegt werden, wie sich die resorptiven Giftwirkungen in den Funktionen der verschiedenen Organsysteme äußern. Es wird dabei nicht vorausgesetzt, daß die Wirkung auf ein Organ oder Organgebiet beschränkt zu sein braucht; sie kann sich auf mehrere erstrecken; es handelt sich lediglich darum, die typischen Formen der Reaktion in den einzelnen Funktionsgebieten und, wo es irgend möglich ist, ihre Beziehungen zu der chemischen Eigenart der verschiedenen Gifte zu kennzeichnen.

Die meisten resorptiven Wirkungen, die sich in Störungen bestimmter Organfunktionen zu erkennen geben, lassen sich als Nerven-, Muskel- und Sekretionswirkungen zusammenfassen und erstrecken sich in wechselnder Verteilung auf das Nervensystem, seine Erfolgsorgane (Muskeln, Drüsen) und, soweit es als autonomes Organ in Frage kommt, auf das Herz.

Diejenigen Fälle, die sich in dem obigen Sinne nicht als spezifische Organwirkungen rubrizieren lassen, so die Beeinflussung des Stoffwechsels und der Ernährung, werden in einem besonderen Abschnitte besprochen.

Nervenzwirkungen. Bei vielen Vergiftungen überwiegen nervöse Störungen so sehr alle anderen Erscheinungen, daß die Wirkung im Nervensystem lokalisiert erscheint. In das Gebiet der eigentlichen Nervenzwirkungen gehören aber nur diejenigen, die nicht durch Funktionsstörungen in anderen Organgebieten, z. B. im Kreislauf, sekundär hervorgerufen sind.

Es ist ferner nicht immer möglich, den Angriffspunkt der Wirkung eines

Stoffes mit Sicherheit zu bestimmen und zu entscheiden, ob z. B. eine Funktionsstörung am Erfolgsorgan neurogen oder myogen ist, ob der Vorgang einer Wirkung in nervöse Elemente oder in das Protoplasma von Drüsenzellen zu verlegen ist.

Man pflegt zwischen zentralen und peripheren Nervenwirkungen zu unterscheiden. Zutreffender würde man vielleicht zentralen Nervenendwirkungen und peripheren Nervenendwirkungen die Wirkungen auf die Nervenleitungsbahnen, die Nervenfasern gegenüberstellen.

Man verlegt die meisten zentralen Wirkungen in die Ganglienzellen. In der Tat sind anatomische Veränderungen in denselben nach der Einwirkung verschiedener Gifte auf den lebenden Organismus wiederholt beobachtet worden. Nissl^[240] schildert die mikroskopischen Ganglienzellenbefunde nach „subakuter tödlicher“ Vergiftung mit Phosphor, Arsenik, Silber, Blei, Alkohol, Trional, Morphin, Strychnin und Veratrin und kommt im allgemeinen zu dem Resultat, daß verschiedene Gifte auf ein- und dieselbe Art von Ganglienzellen nicht in gleicher Weise einwirken. Während die motorischen Vorderhornzellen des Kaninchens nach der Vergiftung der Tiere mit Arsenik etwas „geschwellt“ und in Auflösung begriffen gefunden werden, erscheinen nach der Strychninvergiftung die Zellkörperchen (Nisslkörper) abnorm intensiv gefärbt (Nisslsche Methylenblaufärbung) um den Kern zusammengedrängt; die sonst nicht färbbare Zwischensubstanz ist färbbar geworden und infolge davon sind die Dendriten in weiterer Ausdehnung zu verfolgen. Nach der Silbervergiftung findet Nissl die Vorderhornzellen bedeutend verkleinert, gleichsam atrophiert. Ähnlich prägnante Unterschiede zeigten die Ganglienzellen identischer Abschnitte der Hirnrinde nach Vergiftung der Tiere mit Morphin, Alkohol und Bleikarbonat. Morphin verkleinert die Rindenganglien und läßt infolge von Mitfärbung der Zwischensubstanz die Dendriten schärfer hervortreten. Die Nisslkörper sind etwas spärlicher, kleiner und schwächer gefärbt als in der Norm, auch die Kerne kleiner, länglicher und dunkler als sonst gefärbt. Nach Alkoholvergiftung sind alle Rindenzellen tiefgreifend verändert, in rundliche blaßgefärbte Gebilde verwandelt. Die Dendriten und der verkleinerte eckige Kern verschwinden zuletzt vollständig. Die Veränderung des Zellkörpers geht mit einer leichten Schwellung desselben einher. Zuerst scheint die färbbare Substanz (Nisslkörper), dann die Zwischensubstanz und zuletzt der Kern zugrunde zu gehen. Bei der Bleikarbonatvergiftung erscheinen gewissermaßen die durch Morphin und Alkohol bewirkten Veränderungen kombiniert. Auch hier geht schließlich die Zelle mit dem Kern zugrunde. Die zunächst wie nach Morphin färbbar gewordene Zwischensubstanz geht allmählich der Auflösung entgegen. Im anfangs etwas stärker gefärbten Kern verschwindet zuerst der Nucleolus, später die Membran des Kerns, der als schwach gefärbtes Gebilde noch nach der Zerstörung des Zelleibes zu erkennen ist; letzterer, an Volumen nicht verringert, weist eine durch kleine gefärbte Körnchen bedingte blaßblaue Zeichnung auf.

Das gleiche Gift wirkt ferner nach Nissl auf verschiedene Nervenarten verschieden ein. Blei, das die Spinalganglienzellen des Kaninchens nur wenig verändert, setzt in den Zellen der Hirnrinde weitverbreitete und schwere Läsionen. Alkohol schädigt gleichfalls die Rindenzellen in hervorragendem Maße, während er die in unmittelbarer Nähe befindlichen typischen Palisadenzellen des Ammonshornes gänzlich verschont, Strychnin

„vernichtet gewisse netzförmige Elemente des Rückenmarks fast vollständig, während die daselbst gelegenen motorischen Elemente relativ geringfügige Alterationen erkennen lassen“.

Auch nach rasch ablaufenden akuten Vergiftungen fanden Goldscheider u. Flatau²⁴¹⁾ morphologische Veränderungen in den Vorderhornzellen von Kaninchen, nach Strychnin Schwellung der Nucleoli und der Nisslkörper, zuweilen auch Abbröckelung der letzteren. Nach Malonitril wurde die Zwischensubstanz färbbar, die Nisslkörper nach Anordnung und Form mannigfach verändert, zuweilen teilweise in feinste Körnchen verwandelt. Die Läsionen nach Malonitril konnten durch rechtzeitige Entgiftung der Tiere mit Thio-sulfat (vgl. oben S. 235) verhindert werden.

Bezüglich der Vergiftung mit Strychnin und Tetanustoxin betonen Goldscheider u. Flatau besonders, daß zwischen dem Grade der morphologischen Veränderungen der Ganglienzellen und der Intensität der intra vitam beobachteten Funktionsstörungen keine Proportionalität bestehe, daß man daher nicht die Erscheinungen — das klinische Bild — einer Vergiftung als die Folge bestimmter morphologischer Befunde ansehen dürfe.

In sehr eingehender Weise hat Köster²⁴²⁾ die histologischen Veränderungen im Nervensystem nach Vergiftungen mit Schwefelkohlenstoff untersucht, und nach den Beobachtungen und Experimenten von A. Birch-Hirschfeld²⁴³⁾ lassen sich nach der mehr oder weniger protrahierten Einwirkung von Giften (Alkohol, Methylalkohol, Tabak) auch in den Ganglienzellen der Ganglienzellschichte der Retina charakteristische morphologische Veränderungen nachweisen.

Ob und in welchem Maße außer den Ganglienzellen noch andere nervöse Gewebelemente der Zentralorgane an den Wirkungsvorgängen beteiligt sind, ist zur Zeit nicht zu entscheiden.

Unsicher ist auch die Lokalisierung der peripheren Nervenendwirkung. Im Gebiete der willkürlichen Bewegungen läßt sich trotz der eingebürgerten Lehre nicht mit Schärfe feststellen, ob eine Funktionsstörung neurogenen oder myogenen Ursprungs ist.

Die Nervenleitungsbahnen — die Nervenfasern — sind lange von der Toxikologie vernachlässigt worden, da man es wegen ihres relativ trägen Stoffwechsels für unwahrscheinlich hielt, daß sie der Sitz intensiverer Wirkungen sein sollten. Heute steht fest, daß auch sie der Wirkung vieler Gifte zugänglich sind.

Narkose. Wir wollen zunächst den Komplex der Nervenwirkungen ins Auge fassen, den man gewöhnlich als Narkose bezeichnet. Im ursprünglichen und engeren Sinne versteht man darunter die temporäre Herabsetzung oder Aufhebung der Funktionen des Bewußtseins, der Spontaneität, Sensibilität und Motilität bei ungestörtem Fortgang der Atmung und Zirkulation durch chemische Mittel. Der Begriff „Narkose“ wird aber häufig verallgemeinert und nicht bloß auf zentrale Nervenwirkungen, sondern auch auf viele andere Zustände ausgedehnt; so spricht man von Narkose des Herzens, der Nervenfasern, von Pflanzenzellen usw. In dieser weiteren Fassung bedeutet natürlich Narkose nichts anderes als temporäre Aufhebung der Lebensäußerungen, und man kann in diesem Sinne alle negativen Wirkungen beliebiger Agentien auf beliebige Lebewesen, soweit sie noch umkehrbar sind, als narkotische bezeichnen.

Bei der Charakterisierung des Zustandes der Narkose als Nervenwirkung

wollen wir von dem Wirkungsbilde ausgehen, daß durch die Narkotica der Fettsäurereihe (Alkohol-Äthergruppe) hervorgerufen wird. Die Wirkung dieser Stoffe äußert sich nicht in einer auf alle von uns unterscheidbaren Funktionen des Zentralnervensystems gleichmäßig und gleichsinnig verteilten Veränderung. Das Sensorium, Bewußtsein und Empfindung erscheinen früher und stärker beeinflußt als die Reflextätigkeit und Motilität. Hieraus hat man ein Schema der Wirkung der Narkotica auf die einzelnen Teile des Zentralorgans abgeleitet und nimmt an, daß zuerst die Hirnrinde und das Großhirn, hierauf das Rückenmark und zuletzt die Medulla oblongata betroffen werden; man charakterisiert durch diese Reihenfolge zugleich die relative Empfindlichkeit, resp. Resistenz der genannten Zentralprovinzen gegenüber den narkotischen Stoffen.

Die experimentelle Begründung dieses Schemas ist mit einiger Schärfe nur insoweit möglich, als es sich um die automatische Atmungsfunktion handelt. Die Zentra für diese Funktion im Kopfmark haben unzweifelhaft den Narkoticis gegenüber die höchste Resistenz und können noch bei einer Konzentration des Mediums an wirksamer Substanz funktionieren, bei welcher die übrigen zentralen Funktionen mehr oder weniger vollständig gelähmt sind. Ohne diese Einrichtung also bei gleicher Resistenz aller Nervelemente gegen das Narkoticum wäre beim Warmblüter eine allgemeine Narkose im Sinne der Praxis überhaupt unmöglich. Es ist bekannt, daß nach der Wirkung größerer Mengen des Narkoticums schließlich auch die Atmungszentra für die physiologischen Atmungsreize unerregbar werden und daß dieser Effekt als fataler unberechenbarer Zwischenfall zuweilen schon bei einer scheinbar normalen Narkose sich ereignen kann.

Im übrigen breitet sich bei der Inhalationsnarkose ziemlich gleichzeitig mit dem Schwinden des Bewußtseins die Unempfindlichkeit gegen Schmerz zentripetal von den Extremitäten auf Rumpf und Kopf aus. Die letzten Empfindungen sollen vom Hörnerv vermittelt werden; die Reflexerregbarkeit erlischt zuletzt im Gebiete des N. trigeminus.

Dastre²⁴⁴⁾ bezeichnet beim Hunde die auf mechanische Reizung der Gingivalschleimhaut des Unterkiefers erfolgende Bewegung der Unterlippe (Reflex labio-mentonier) als „Ultimumreflex“ der Narkose. Wie und in welcher Reihenfolge bei dieser fortschreitenden Lähmung die einzelnen Teile des Gehirns und Rückenmarks beteiligt sind, läßt sich nicht angeben. Bekanntlich kann schon im ersten Beginn der Narkose bei noch wenig alteriertem Bewußtsein die Schmerzempfindung aufgehoben sein, während die Tastempfindung noch persistiert (Analgesie). Gerade diese Beobachtung war einer der ersten Anhaltspunkte für die Lehre der Dissoziation der Empfindungsleitung. Es ist unmöglich zu entscheiden, ob diese Analgesie von cerebralen oder spinalen Vorgängen herrührt. Das gewissermaßen anatomische Schema: Hirn, Rückenmark, Medulla, entspricht gewiß im großen und ganzen den beobachteten Erscheinungen; doch ist zu bedenken, daß wir den komplizierten Mechanismus nicht kennen, nach welchem die sicher simultan fortschreitenden Funktionsstörungen in den Zentralorganen sich gegenseitig „hemmend und bahnend“ beeinflussen.

Fraglich ist, ob der Lähmung der Funktionen in der Narkose eine Erregung vorhergeht. Unter einfacheren Bedingungen — am isolierten Froschnerven — ist von Bernstein²⁴⁵⁾ und später von Mommsen²⁴⁶⁾ nach Einwirkung von Chloroform, Äther und Alkohol eine der Lähmung vorausgehende

Erregbarkeitssteigerung beobachtet worden. Man ist vielfach geneigt, auch für die Zentralorgane analoge Verhältnisse, z. B. im sogenannten Exzitationsstadium der Narkose, anzunehmen. Nach Knolls²⁴⁷⁾ Versuchen ist eine primär erregende Wirkung des Chloroforms auf das Atmungszentrum nicht unwahrscheinlich. Kraepelin²⁴⁸⁾ gelangte bei seinen Untersuchungen über die Beeinflussung einfacherer psychischer Vorgänge durch Arzneimittel zu dem Ergebnis, daß der Erschwerung psychischer Arbeit, die der Alkohol schon in mäßiger Dosis hervorruft, eine Erleichterung derselben vorhergeht, daß aber letztere nur auf motorische Vorgänge sich erstreckt, während die sensoriellen und intellektuellen von vornherein erschwert werden. Ähnliches ergab sich bei der Prüfung der Wirkung des Paraldehyd. Kraepelin läßt es trotzdem unentschieden, ob diesen Stoffen in kleiner Dosis primär eine direkt erregende Wirkung auf die motorische Sphäre zukommt. Die Möglichkeit, daß die scheinbare Erregung durch den Wegfall oder die Lähmung hemmender Funktionen bedingt ist, läßt sich nicht ausschließen. Die Tatsache, daß bei der Alkohol- und Paraldehydwirkung eine primär erleichternde Wirkung auf die sensoriellen und intellektuellen Vorgänge nicht stattfindet, ist um so bemerkenswerter, als eine solche für Tee leicht zu konstatieren war.

Wenn auch zentrale Nervenendwirkungen entschieden der Narkose das charakteristische Gepräge geben, so ist doch die Auffassung derselben als einer rein zentralen Wirkung schon mit Rücksicht auf den in ihrem Verlauf häufig genug auftretenden Herzstillstand unzulässig, gleichviel ob man denselben als neurogen oder myogen deuten will. Gleich bedeutsam sind in dieser Beziehung die Resultate neuerer Untersuchungen über die Beeinflussung peripherer Nerven durch Narkotica.

Die Nervenstämmen von Kaltblütern verlieren unter dem Einfluß narkotischer Dämpfe (Äther, Chloroform) alle Eigenschaften, die man als Kriterien dafür ansieht, daß sie lebendig sind, Erregbarkeit, Leitungsvermögen, Aktionsstrom, um sie nach Beseitigung des Narkoticums wieder zu erlangen (Dendrin²⁴⁹⁾, Wedensky²⁵⁰⁾). J. B. Hofmann²⁵¹⁾ fand, daß in der allgemeinen Äthernarkose sowohl bei Fröschen als auch bei Kaninchen die indirekte Reizbarkeit der motorischen Nerven bis auf Null herabgesetzt sein kann und daß bei dieser Wirkung, abgesehen von den Wirkungen auf die markhaltigen Nervenfasern, sicher auch die Nervenendorgane im Muskel betroffen sind. In gleichem Sinne sprechen Beobachtungen des Verfassers und Elfstrands²⁵²⁾, die zeigten, daß während der Narkose mit verschiedenen Inhalationsanästhetica (Chloroform, Äther, Pentan) nach Maßgabe der Tiefe derselben die Reizbarkeit des vorher durchtrennten peripheren Halsvagusstammes bis auf Null abnimmt und nach dem Schwinden der Narkose rasch wieder zurückkehrt.

Der Zustand, in welchen die Nervenorgane durch die Einwirkung der Narkotica versetzt werden, ist in ziemlich weitem Umfang seiner Dauer und der Dosis des wirksamen Stoffes umkehrbar und schwindet mehr oder weniger rasch nach der Unterbrechung der Zufuhr des Narkoticums; hierbei kehren die Funktionen in der umgekehrten Reihenfolge zurück, nach welcher sie gelähmt worden sind. Experimente des Verfassers²⁵³⁾ an Tieren haben gelehrt, daß nach intensiver Einwirkung von Chloroform die lebenswichtigen Zentralorgane und das Herz zwar zunächst ihre Funktionsfähigkeit vollständig verlieren, daß sie dann aber in einem mehr oder weniger lange dauernden Stadium des Scheintodes allmählich absterben. Durch geduldige Fortsetzung

künstlicher Atmung und Unterhaltung eines rudimentären Blutkreislaufes mit Hilfe der Herzmassage gelingt es dann häufig, noch verhältnismäßig lange Zeit (bis 20 Minuten) nach dem Sistieren der Herztätigkeit die Funktionen des Herzens, der Medulla, des Rückenmarks und sehr langsam auch diejenigen des Gehirns wieder herzustellen.

Die narkotisch wirkenden Stoffe der Fettsäurereihe pflegt man in zwei Gruppen zu teilen, in die leicht flüchtigen Inhalationsanästhetica (Äther, Chloroform, Bromäthyl) und die weniger flüchtigen Hypnotica (Chloralhydrat, Urethan, Sulfonal usw.). Letzterer Gruppe kann man auch den Alkohol anschließen. Beide Gruppen sind nicht nach dem Wesen, sondern nur nach dem zeitlichen Ablauf, der Geschwindigkeit der Wirkung voneinander verschieden.

Während die Zahl der praktisch in der Medizin verwendbaren Mittel dieser Art keine allzugroße ist, läßt sich experimentell die typisch-narkotische Wirkung für die Mehrzahl aller indifferenten Derivate der Fettreihe leicht nachweisen, vorausgesetzt daß sie nach ihren physikalischen Eigenschaften überhaupt im Organismus reaktionsfähig sind.

Auf diese lange Reihe der „indifferenten“ Narkotica erstreckt sich in erster Linie die Theorie der Narkose, die von Hans Meyer¹⁴⁾ und Overton¹⁾ aufgestellt worden ist. Sie knüpft nicht an spezifische Eigentümlichkeiten der chemischen Konstitution, sondern an bestimmte physikalisch-chemische Eigenschaften der Stoffe an. Als ein maßgebender Faktor für die Wirkungsstärke wird die mechanische oder Lösungsaffinität des Stoffes für die besonders in den Elementen des Nervensystems reichlich vorhandenen fettähnlichen Substanzen (Lecithin, Protagon usw.), die Lipoide, angesehen. Lediglich vermöge dieser Lösungsaffinität und nicht infolge irgend einer besonderen chemischen Affinitätswirkung wird das nach der Resorption in der wässrigen Perilymphe gelöste Narkoticum sich zwischen dieser wässrigen Außenflüssigkeit und den Lipoiden der Nervenelemente verteilen. Die Wirkung wird im allgemeinen um so stärker sein, je mehr die Nervenzellen von dem Narkoticum aufnehmen, ohne daß sonst über die intimen Einflüsse der in die Substanz der Nervenzellen übergegangenen Stoffe auf den Ablauf der Lebensvorgänge im Protoplasma der Zelle etwas ausgesagt wird.

Hans Meyer unterzog diese Hypothese der experimentellen Prüfung, indem er die Wirkungsstärke verschiedener Narkotica mit den Teilungskoeffizienten derselben für Wasser und Olivenöl verglich. Es ergab sich in mehreren mit zahlreichen Stoffen von Baum²⁵⁴⁾ durchgeführten Versuchsreihen, daß Wirkungsintensität und Teilungskoeffizient in der Tat in gleichem Sinne ab- oder zunahmen, ohne daß aber, wie H. Meyer ausdrücklich betont, von einer Proportionalität der beiden Werte die Rede sein kann.

Eine weitere Stütze konnte H. Meyer seiner Theorie durch den experimentellen Nachweis geben, daß den Veränderungen des Teilungskoeffizienten mit der Temperatur gleichsinnige Änderungen der Wirkungsintensität bei verschiedener Temperatur entsprechen. Für Chloralhydrat (Teilungskoeffizient bei 36° 0,236, bei 3° 0,053) betrug die zur völligen Narkose erforderliche Minimalkonzentration für Froschlarven bei 36° $\frac{1}{250}$, bei 3° $\frac{1}{50}$; es wirkt also bei 36° ca. fünfmal so stark als bei 3°, und in ähnlichem Verhältnis ist auch der Teilungskoeffizient bei 36° größer als bei 3°.

Overton, dessen Beobachtungen sich auf eine sehr große Zahl von Stoffen erstrecken, gelangte auf etwas anderem Wege zu den gleichen Resultaten.

taten wie H. Meyer. Die Beziehungen zwischen der chemischen Struktur verschiedener Stoffe und der Stärke ihrer Wirkung, der Einfluß der Länge und Anordnung der Kohlenstoffkette, der Einfluß substituierender Atomkomplexe, z. B. der Stellung und Zahl von Hydroxylen oder Alkylen, erklären sich nach Overton in einfacher Weise aus der Änderung der physikalischen Eigenschaften, insbesondere des Teilungskoeffizienten zwischen Wasser und Lipoiden, welche mit der Änderung der chemischen Struktur verbunden sind.

Zur vollständigen Narkose eines Menschen muß nach den Untersuchungen von P. Bert der Gehalt der eingeatmeten Luft an Äther 20,0 g und an Chloroform 8,0 g pro Hektoliter betragen. Overton hat aus diesen Daten und seinen eigenen Versuchsergebnissen berechnet, daß für Amphibien (Froschlarven), ja sogar für Entomostraken und Insekten sich ungefähr den obigen gleiche Zahlenwerte der zur Narkose notwendigen Konzentration des Narkotikums ergeben, während für Würmer das doppelte und für Protozoen und Pflanzen die sechsfache der obigen Äthermenge erforderlich ist.

Beim Menschen und den Warmblütern nimmt bekanntlich die Empfindlichkeit für die Narkotica der Fettreihe nach öfterer Wiederholung ihrer Anwendung ab; es tritt Gewöhnung ein. Mit der Zeit führt bei fortgesetzter Zufuhr diese relative Immunität zu schweren chronischen Funktionsstörungen.

Narkoseartige Zustände können außer durch Stoffe der Fettsäurereihe auch durch verschiedene andere Substanzen hervorgerufen werden. Anorganische Verbindungen dieser Art sind Kohlensäure, Stickoxydul, Schwefelkohlenstoff und Schwefelwasserstoff.

Der Äther-Alkoholgruppe schließt sich die Gruppe des Morphins an, zu welcher die Alkaloide des Opiums, einige künstlich dargestellte Derivate derselben und wohl auch andere Papaveraceen- und Kakteenalkaloide zu zählen sind.

Witkowski²⁵⁵⁾ hat die Zustände, in welche ein Frosch bei der Morphinwirkung versetzt wird, mit denjenigen verglichen, welche durch sukzessive Abtragung des Großhirns, der Vierhügel, des Kleinhirns und der Medulla oblongata hervorgerufen werden. Man könnte sonach analog wie beim Typus der Ätherwirkung eine absteigende Lähmung der cerebrospinalen Zentren als Wesen der zentralen Morphinwirkung ansehen. Während aber für die indifferenten Narkotica der Fettreihe Lebewesen auf verschiedenen Stufen des Tierreichs eine annähernd gleiche Empfindlichkeit zeigen, ist letztere bei den Alkaloiden und insbesondere beim Morphin in hohem Maße von der Entwicklungsstufe des Gehirns abhängig, und die zur Narkose eines Frosches erforderliche Menge Morphin ist nicht viel kleiner als die für den Menschen. Wenn daher auch die an Fröschen gemachten Beobachtungen im ganzen über die Empfindlichkeit der verschiedenen Abschnitte des Zentralnervensystems für Morphin zutreffend Auskunft geben, lassen sie uns doch im Dunkeln hinsichtlich der uns am meisten interessierenden Eigentümlichkeiten der Morphinwirkung auf die fein differenzierten Funktionen des menschlichen Gehirns. Die experimentelle Methode begegnet auf diesem Grenzgebiete zwischen Physiologie und Psychologie fast unüberwindlichen Schwierigkeiten. Selbstbeobachtung und klinische Erfahrung stimmen aber darin überein, daß sich die Morphinnarkose vorwiegend in den sensorischen Funktionen äußert. Das Sensorium commune wird lange, bevor die Vorstellungstätigkeit aufhört, gegen alle durch die zentripetalen Nervenbahnen zugeleiteten Erregungen abgestumpft, und in gleichem Maße erscheinen die motorischen Reaktionen herabgesetzt (Willenslähmung). Hierauf dürfte die vielen der indifferenten

Narkotica gegenüber bei der Morphinwirkung viel stärker ausgeprägte Analgesie beruhen, ebenso wie die Euphorie, in welcher die der Kontrolle äußerer Eindrücke entrückte Vorstellungsassoziation mit undefinierbaren angenehmen Gemeingefühlen einhergeht. Die Erschwerung motorischer Vorgänge verleiht dem Opium- und Morphinrausch seinen meist ruhigen, kontemplativen Charakter, während ihre Erleichterung die expansive Unruhe des Alkoholrausches herbeiführt. Diese Unterschiede verwischen sich mehr und mehr bei fortschreitender Tiefe der Narkose. Schließlich funktionieren auch hier nur noch die Zentra der Medulla oblongata. Die Erregbarkeit der letzteren wird übrigens auch schon in frühen Stadien der Morphinwirkung merklich herabgesetzt und der letale Ausgang immer durch Lähmung des Atmungszentrums herbeigeführt.

Wie den Stoffen der Alkoholäthergruppe, so werden auch denjenigen der Morphingruppe zuweilen erregende Wirkungen zugeschrieben. Ausnahmsweise beim Menschen, häufiger bei verschiedenen Tierspezies, so bei Pferden (Harley²⁵⁶) und Katzen, ruft Morphin Zustände von Unruhe und starker Aufregung hervor. Es ist unmöglich, diese Erscheinungen physiologisch näher zu definieren.

Anders verhält es sich mit dem tetanischen Stadium der Wirkung der Stoffe der Morphingruppe, das in typischer Form beim Frosch, mehr oder weniger aber auch beim Warmblüter und zuweilen auch in der Morphinwirkung des Menschen zutage tritt (Witkowski²⁵⁵). Hierbei handelt es sich unzweifelhaft um einen Zustand gesteigerter Reflexerregbarkeit des Rückenmarks, ähnlich wie bei der Strychninwirkung. Da die gleiche Wirkung, die mehr oder weniger prägnant bei allen Gliedern der Morphingruppe wiederkehrt, von Stockmann²⁵⁷) auch an enthirnten Fröschen beobachtet werden konnte, ist sie bestimmt spinalen Ursprungs.

Der Morphingruppe kann man die Kakteenalkaloide Pellotin und Mezcalin an die Seite stellen. Wie jene in Form des Opiums den Asiaten, dienen diese als Pejotl oder Mescal buttons mexikanischen Volksstämmen als berauschendes Genußmittel. Mezcalin erzeugt einen leichten Rausch mit kaleidoskopartigen Visionen, Pellotin wirkt beim Menschen ziemlich zuverlässig hypnotisch (Heffter²⁵⁸), Jolly²⁵⁹)).

Die sicher vorhandene depressive Zentralwirkung des Coniins ist schwierig zu beurteilen und wenig erforscht. Das Bild der zentralen Wirkung der als Pyrolidinderivate naheverwandten Alkaloide Cocain, Atropin, Hyoscyamin, Skopolamin ist zwar durch Zeichen scheinbarer Erregung sensorieller und psychomotorischer Funktionen sowie auch durch mannigfache periphere Nervenendwirkungen kompliziert, trotzdem wird man in den zentralen Wirkungen kaum etwas von der Narkose prinzipiell Verschiedenes erblicken dürfen. Die zentrale Cocain- und Morphinwirkung sind sich in manchen Punkten ähnlich. Belladonna und Hyoscyamus haben schon die alten Ärzte zu den narkotischen Mitteln gezählt. Die Anwendung des Skopolamins in der heutigen Praxis beruht zum großen Teil auf der narkotischen Zentralwirkung desselben. Sehr bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß sich die Wirkungen des Skopolamins und Morphins beim Menschen zu einer tiefen Narkose summieren, in welcher chirurgische Operationen schmerzfrei ausgeführt werden können (Schneiderlin²⁶⁰)).

Akute Vergiftungen mit Cocain und den Alkaloiden der Atropingruppe führen in der Regel unter sehr heftigen klonischen Konvulsionen zum Tod

durch Lähmung des Respirationszentrums. Auf die peripheren Nervenendwirkungen der Tropeine kommen wir unten zurück.

Eine lange Reihe narkotisch wirkender Stoffe bilden endlich die cyklischen Verbindungen der aromatischen und hydroaromatischen Reihe, welcher bekanntlich ihrer Konstitution nach auch die im vorhergehenden besprochenen Pflanzenalkaloide angehören. Keinem der bis jetzt künstlich dargestellten zahllosen Stoffe dieser Kategorie gegenüber zeigt das höher entwickelte Nervensystem des Menschen und der Warmblüter auch nur entfernt jene feine Abstufung der Empfindlichkeit seiner verschiedenen Funktionsgebiete, wie sie bei den natürlichen Alkaloiden hervortritt und die farbenreichen Bilder ihrer Wirkung erzeugt.

Im allgemeinen unterscheidet sich die Wirkung der aromatischen Stoffe von denjenigen der Fettsäurereihe einigermaßen bei Kaltblütern darin, daß neben ausgeprägter Hirnnarkose zentrale Erregungserscheinungen in Form von allgemeinen Krämpfen nur selten fehlen. Ähnlich verhalten sich vielfach auch Warmblüter, während Krampfsymptome bei Vergiftungen von Menschen seltener vorkommen.

In schwächeren Graden der Wirkung am Menschen sind bei vielen aromatischen Substanzen, z. B. Salicylsäure, Acetanilid, Antipyrin usw., zwei zentrale Komponenten schärfer ausgebildet, die analgetische und die antipyretische, erstere erstreckt sich bekanntlich nicht auf alle Kategorien schmerzhafter Empfindungen und bewährt sich therapeutisch am meisten bei akutem Rheumatismus und nervösem Kopfschmerz; auf die antipyretische Wirkung kommen wir an einer anderen Stelle zurück.

Respirationszentrum. Das Atmungszentrum ist im vorhergehenden wiederholt als derjenige Teil des zentralen Nervensystems bezeichnet worden, der gegen Narkotica die größte Resistenz aufweist und seine Tätigkeit noch fortsetzt, nachdem schon die meisten übrigen Funktionen gelähmt sind. Dabei kann aber natürlich auch die Tätigkeit des Atmungsentrums mehr oder weniger von der Norm abweichen. Es wurde schon erwähnt, daß eine anfängliche Erregung des Atmungsentrums durch indifferente Narkotica nicht sicher festzustellen ist. Wohl aber ist die zuweilen schon früh beginnende und allmählich fortschreitende depressive Wirkung nachweisbar und besonders in der Morphinwirkung die sukzessive Abnahme der Erregbarkeit des Zentrums für die physiologischen Atmungsreize fein abgestuft. In den ersten Stadien wird die Empfindlichkeit für den durch den Vagus vermittelten mechanischen Dehnungsreiz der Lungen vermindert. Zunahme des Atemvolumens (Dreser²⁶¹), Fränkel²⁶²), Impens²⁶³)). Später sinkt die Erregbarkeit gegenüber den chemischen Atmungsreizen (Ewald²⁶⁴), Loewy²⁶⁵), Filehne u. Kionka²⁶⁶)).

Die endliche Lähmung der Atmung durch die Narkotica ist als eine tiefe Narkose ihres Zentrums aufzufassen, in welcher es auf die physiologischen Reize überhaupt nicht mehr reagiert. Bei anderen Vergiftungen treten Störungen der Respiration von vornherein in den Vordergrund. Die Atembewegungen nehmen zuerst an Frequenz, meistens zugleich auch an Tiefe zu (Polypnoe), werden dann seltener und krampfhaft, von expiratorischen Pausen unterbrochen (Dyspnoe) und sistieren endlich nach allmählicher Abflachung. Einzelne dieser Erscheinungen, Polypnoe und Dyspnoe, sind bisweilen auf reflektorische Reizung durch die sensiblen Vagusfasern zurückzuführen, so bei der Vergiftung mit Nikotin (Winterberg²⁶⁷) und Aconitin (Boehm u. Ewers²⁶⁸). Insoweit dies nicht der Fall ist, nimmt man an, daß die Gifte

selbst das Atmungszentrum zunächst heftig erregen und dann lähmen. Das Gift ändert dann nicht bloß wie im Falle der Narkotica die Erregbarkeit des Zentrums für die physiologischen Reize, sondern greift selbst gleichsam als chemischer Reiz erregend an. Der Vorgang ist also dem der gewöhnlichen Erstickungsdyspnoe durchaus analog. Infolge des Exzesses des Reizes erlischt zuletzt die Erregbarkeit. Der Prototyp dieser Asphyktica ist die Blausäure; ihr schließen sich an die Nitrile, Ammoniaksalze (intravenös), Schwefelwasserstoff, von den Alkaloiden besonders Aconitin, Pseudaconitin, Veratrin, Protoveratrin und Nikotin.

Krampfgifte. Wie die Asphyxie selbst ist auch die Wirkung der zuletzt besprochenen Gifte fast immer mit allgemeinen tonisch-klonischen Krämpfen verbunden. Gleiches gilt für sehr viele andere Stoffe aus fast allen Teilen des chemischen Systems. Wir können hier diese Krampfformen nicht im einzelnen daraufhin untersuchen, von welchen Teilen des zentralen Nervensystems sie ausgehen. Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß sie verschiedenen Ursprungs sein können und bei ihrer Auslösung in manchen Fällen das zentrale Nervensystem in weitem Umfange mitwirken mag. Hier sollen diejenigen Krampfwirkungen etwas näher ins Auge gefaßt werden, bei welchen man bis jetzt ziemlich allgemein die vorwiegende Beteiligung subkortikaler Zentren annimmt; die Träger dieser Wirkung werden als Krampfgifte im engeren Sinne oder als Hirnkrampfgifte bezeichnet. Durch Experimente an Fröschen und Warmblütern ist festgestellt, daß nach mechanischer oder chemischer Reizung engbegrenzter Regionen des Bodens der Rautengrube und des Calamus scriptorius sich stets allgemeine tonisch-klonische Krämpfe einstellen. Man hat demzufolge in jenen Teilen des Kopfmarks ein besonderes Krampfzentrum angenommen (Nothnagel²⁶⁹), vergl. auch Langendorff²⁷⁰). Dieses Krampfzentrum ist dann auch vielfach als Angriffspunkt für die Wirkung der Krampfgifte angesehen worden. Die Berechtigung dieses Standpunktes wurde von verschiedenen Seiten mit dem Hinweis auf die Tatsache bestritten, daß unter Umständen vom Rückenmark aus ebenfalls klonische Krämpfe ausgelöst werden können und daß eines der Krampfgifte, das Pikrotoxin, auch am dekapierten Frosch Krämpfe erzeugen oder am Warmblüter mit durchschnittenem Rückenmark beide Körperhälften in Krämpfe versetzen kann (Gottlieb²⁷¹), Luchsinger²⁷²). Aber auch wenn man die Frage der genaueren Lokalisation und der Verteilung der Wirkung zunächst offen läßt, ist doch die hervorragende Beteiligung subkortikaler Zentren an derselben kaum zu bezweifeln.

Das Bild der Wirkung der Krampfgifte im engeren Sinne ist besonders bei Fröschen durch sehr charakteristische Symptome, Krampfstellung der Extremitäten, Aufblähung des Leibes infolge von Glottiskrampf, Schrei reflex, Zappel- und Schleuderkrämpfe, ausgezeichnet. Bei Warmblütern variieren die Erscheinungen je nach Tierspezies und Gift, sind aber im allgemeinen als Paroxysmen klonischer oder epileptiformer Konvulsionen hinreichend gekennzeichnet. Zu den Giften, welche das typische Wirkungsbild beim Frosch hervorrufen, gehören: Pikrotoxin, Cicutoxin, Coriamyrtin, Toxiresin, Kampfer, Nikotin, Barytsalze. Bezüglich vieler anderer Gifte sind Untersuchungen über den Anteil der verschiedenen Zentralgebiete an der Krampfwirkung nicht angestellt; doch dürfte auch für Cocain, die Alkaloide der Tropein-, Veratrin- und Aconitengruppe, für Cinchonin, Santonin, endlich auch für die bei der Wirkung von Verbindungen des Vanadiums, Wismuts, Bleis vorkommenden Krämpfe die Beteiligung subkortikaler Zentren wahrscheinlich sein.

Harnack²⁷³⁾ hat für verschiedene Krampfgifte nachgewiesen, daß sie die Wärmeökonomie des Warmblüters, auch abgesehen von der Krampfwirkung und in nicht krampferregenden Dosen beeinflussen und Temperaturabnahme des Körpers durch vermehrte Wärmeabgabe von der Haut aus verursachen.

Vasomotorische Zentren. Durch Vermittelung der Zentra für die Vasomotoren im Kopfmark wird der Blutkreislauf bei den meisten zentralen Nervenendwirkungen mehr oder weniger in Mitleidenschaft gezogen. Die verschiedene Empfindlichkeit dieser Zentra für die einzelnen indifferenten Narkotika ist von besonderer praktischer Wichtigkeit. Es ist bekannt, daß Chloroform und Chloralhydrat viel früher und stärker als andere Stoffe dieser Reihe vermöge ihrer Wirkung auf das vasomotorische Zentrum den Blutdruck herabsetzen. Vom Zentrum ausgehende vasomotorische Einflüsse auf die Hautgefäße sind ein wesentlicher Faktor der antipyretischen Wirkung vieler aromatischer Substanzen (Salicylsäure, Antipyrin usw.). Depressionen der vasomotorischen Innervation höheren Grades führen zu den Erscheinungen des Kollapses und werden so nicht selten bei Vergiftungen zur Todesursache.

Nicht immer ist es möglich, Wirkungen auf die vasomotorischen Zentra und solche auf die peripheren vasomotorischen Apparate scharf auseinanderzuhalten. So ist es z. B. zweifelhaft, in welchem Maße die gefäßerweiternden Wirkungen des Amylnitrits und anderer Nitrite auf zentralen und peripheren Wirkungen beruhen.

Die durch Gifte bei Warmblütern hervorzurufenden Blutdrucksteigerungen sind nicht immer mit Sicherheit auf Erregungswirkungen in den vasomotorischen Zentren zurückzuführen; es ist zuweilen fraglich, ob man es mit direkten oder reflektorischen Erregungen, im letzteren Falle bei gesteigerter Erregbarkeit, zu tun hat. Bekannte Beispiele für den letzteren Modus der Wirkung sind: die prompt blutdrucksteigernde Wirkung ganz schwacher Hauteize (Anblasen) während der Curarewirkung bei Kaninchen (Heidenhein²⁷⁴⁾) und die Blutdrucksteigerung bei der Strychninwirkung.

Die Resistenz der vasomotorischen Zentra gegen Gifte kommt im großen und ganzen derjenigen des Respirationszentrums nahe; man findet sie noch in der tiefsten Narkose reflektorisch durch Reizung sensibler Nerven erregbar.

Rückenmark und Reflexzentra. Lähmung der Rückenmarksfunktionen ist in wechselndem Umfange mit der Wirkung der verschiedensten Nervengifte verbunden, ohne daß es im einzelnen Falle möglich wäre, die Beteiligung der verschiedenen Funktionsgebiete und den Zusammenhang mit gleichzeitigen Störungen in anderen Teilen des Zentralorgans sicher festzustellen. Allgemeineres Interesse beansprucht die Beeinflussung des Vorganges der Reflexübertragung durch Gifte, die in typischer Form in den Wirkungen des Strychnins ausgeprägt ist und an diesem Beispiel am besten kurz erläutert werden kann.

In ihren schwächsten Graden äußert sich diese Wirkung in Erleichterung der Reflexauslösung, in der Verminderung der für den Reflexerfolg erforderlichen Stärke des sensiblen Reizes, ohne daß der Reflex zunächst über sein normales Niveau hinausgreift.

Mit steigender Intensität der Wirkung ändert sich auch der Reizeffekt, zunächst hinsichtlich des Umfanges seiner Ausbreitung. Eine Reflexerregung bleibt nicht mehr auf das physiologisch zugeordnete Niveau beschränkt; sie breitet sich von jedem beliebigen Punkte der sensiblen Oberfläche aus mehr

und mehr und zuletzt auf alle motorischen Nerven aus, so daß „ein Muskel durch jeden afferenten Nerven erregt werden kann“ (Sherrington²⁷⁵). Solange tetanische Reaktionen noch nicht vorhanden sind, beobachtet man in diesem Stadium auch vasomotorische Reflexe, die zu einer mächtigen Blutdrucksteigerung führen; man sieht ferner an Säugern mit durchschnittenem Halsmark rhythmische Atmungsbewegungen, eine Art von Rückenmarksatmung, eintreten, die auf reflektorische Erregung der spinalen Segmentalzentren der Atmungsmuskeln zurückzuführen sind (vergl. hierüber Langendorff²⁷⁶), welcher jenen spinalen Atmungszentren auch automatische Funktionsfähigkeit zuerkennt). Auch Uteruskontraktionen werden wahrscheinlich reflektorisch durch Strychnin ausgelöst. In letzter Zeit beobachtete endlich Sherrington²⁷⁵), daß zentrale Reflexhemmungen durch die Wirkung des Strychnins in Reflexerregungen verwandelt werden, daß die Reizung eines Nerven, durch welche in der Norm die Kontraktion eines bestimmten Muskels regelmäßig gehemmt wird, unter dem Einfluß des Giftes die Kontraktion dieses Muskels auslöst. Auf solche Weise wird durch Strychnin und ähnlich wirkende Gifte die reziproke Innervation zerstört oder, mit anderen Worten, die Möglichkeit von Reflexhemmungen aufgehoben.

Auf der Höhe der Strychninwirkung brechen heftige allgemeine Streckkrämpfe aus. Die durch die geringfügigsten Reize ausgelösten Reflexe werden zu tonischen Krämpfen, und dieses Stadium ist endlich von der Lähmung oder Erschöpfung der betroffenen Organe gefolgt, wobei indessen auch sekundäre Einflüsse, wie Zirkulationsstörungen, beteiligt sind.

Die Annahme, daß die Strychninwirkung auf Vorgängen im zentralen Teil des Reflexbogens beruht, wird heute kaum mehr einem Widerspruch begegnen. Ebenso besteht darin Übereinstimmung, daß der Strychnintetanus reflektorisch ist und eines sensiblen Reizes für seine Entstehung bedarf. Experimentelle Beweise hierfür sind mehrfach beigebracht, so durch Hermann Meyer²⁷⁶), der schon 1846 zeigte, daß nach Durchschneidung aller hinteren Wurzeln des Froschrückenmarks der Strychnintetanus ausbleibt, und in neuerer Zeit durch Poulsson²⁷⁷), der den Strychnintetanus durch Cocainisierung der ganzen Körperoberfläche von Fröschen unterdrücken konnte. Strychnin wirkt also nicht selbst reizauslösend, sondern versetzt einen Teil der zentralen Reflexbogen in den Zustand enorm gesteigerter Erregbarkeit. Welche Elemente der grauen Substanz die Angriffspunkte für diese Wirkung sind, läßt sich zurzeit noch nicht entscheiden. Unter dem Einfluß kleiner Strychninmengen läßt sich bekanntlich beim Menschen eine Verschärfung der Sinnesempfindungen beobachten (Lichtenfels u. Fröhlich²⁷⁸), Dreser²⁷⁹)). Filehne²⁸⁰) konnte durch Einträufeln von Strychninlösung in den Konjunktivalsack die schon früher nachgewiesene Zunahme der Sehschärfe einseitig hervorrufen, wonach also die Retina selbst an der Wirkung beteiligt erscheint.

Steigerung der Reflexerregbarkeit und Reflextetanus verursachen außer dem Strychnin auch viele andere Gifte, so das Brucin und, wie Tillie²⁸¹) fand, auch das Curarin, ferner die Alkaloide der Morphingruppe (Morphin, Codein, Thebain), Nikotin; auch die Wirkung des indifferenten Pikrotoxins ist mit gesteigerter Reflexerregbarkeit verbunden; wesensgleich ist endlich, jedenfalls zum Teil, die Wirkung des Tetanustoxins.

Periphere Nervenendwirkungen in den Skelettmuskeln. Im System der Skelettmuskeln der Wirbeltiere zeichnet sich das Grenzgebiet der Nervensubstanz innerhalb der kontraktile Substanz durch eine besondere Empfind-

lichkeit für chemische Agentien aus. Es gibt eine unbegrenzte Zahl von Stoffen, welche an diesem Orte die Übertragung der Erregung vom Nerven auf den Muskel unmöglich machen und so alle willkürlichen Bewegungen lähmen (periphere Lähmung). Der Prototyp dieser Gifte ist das Curarin, das uns auch als Grundlage für die Charakteristik dieser Wirkungen dienen soll; wir wollen sie zur Unterscheidung von anderen als intramuskuläre Nervenendwirkung bezeichnen.

Nachdem schon Cl. Bernard²⁸²⁾ und Köl liker²⁸³⁾ den peripheren Ursprung der Curarelähmung erkannt und ersterer die intramuskulären Nervenenden als Angriffspunkt der Wirkung bezeichnet hatte, ist in der Folge auf Grund weiterer Untersuchungen die Annahme, daß bei dieser Wirkung nur die Nervenenden, die markhaltigen motorischen Nerven und die Muskelfasern aber nicht beteiligt sind, bald zur allgemein herrschenden geworden. Da aber das zu allen früheren Untersuchungen benutzte Pfeilgift Curare stets reichliche Mengen von Kalisalzen enthält, so konnten ganz einwandfreie Versuche an Nerven und Muskeln erst mit dem reinen Curarin angestellt werden. Waller²⁸⁴⁾ konstatierte, daß es auf den isolierten Froschischiadicus ohne jede Wirkung ist, und Garten²⁸⁵⁾ fand, daß reines Curarin in Lösungen bis 1:1000 am Riechnerven des Hechtes „relativ wirkungslos“ ist. Am Muskel konnte der Verfasser in der 20000fachen der zur Lähmung der Nervenenden erforderlichen Menge reinen Curarins keine Wirkung nachweisen.

Es ist schon oben gesagt worden, daß die scharfe Bestimmung des Angriffspunktes der Wirkung zur Zeit nicht möglich ist. Die intramuskuläre Nervenendwirkung ist bei Kaltblütern in den weitesten Grenzen umkehrbar und tritt in verschiedenen Graden auf. Untermaximale Stufen äußern sich in mehr oder weniger rascher Ermüdung oder Erschöpfung der Erregbarkeit der Nerven (Nervenermüdung) durch rhythmisch wiederholte Reize. Bei maximaler Wirkung ist der Muskel vom Nerven aus auf keine Weise erregbar.

Unter den stickstofffreien organischen Substanzen ist Kampfer ein Nervenendgift (Wiedemann²⁸⁶⁾), nach den Beobachtungen J. B. Hofmanns²⁵¹⁾, wenn auch in geringem Maße, auch Äther. Mit der Entdeckung von Schroff²⁸⁷⁾, Crum Brown u. Fraser²⁸⁸⁾, daß Alkaloide (tertiäre Amine oder Diamine) durch Alkylierung, d. h. Überführung in quaternäre Basen, intensive Nervenendgifte werden, beginnen in der Pharmakologie die Bestrebungen, den Zusammenhang von chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung zu erforschen.

Es hat sich in der Folge bestätigt, daß die typische Nervenendwirkung den meisten Ammoniumbasen zukommt; um ein Gesetz handelt es sich aber auch hier nicht; denn einerseits gibt es eine erkleckliche Zahl sekundärer und besonders tertiärer Amine, die schon als solche die Nervenenden lähmen (Strychnin, Brucin, Spartein, Nikotin, Coniin usw.), andererseits aber auch quaternäre Basen, wie nach Pohl²⁸⁹⁾ die entsprechenden Derivate des Papaverins, Papaveraldins und Papaverinols, bei welchen die Nervenendwirkung nicht nachgewiesen werden kann. Als Regel mit verhältnismäßig wenigen Ausnahmen können trotzdem heute folgende Sätze gelten: 1. Tertiäre Amine ohne nachweisbare Nervenendwirkung äußern sie nach der Umwandlung in quaternäre Basen; 2. Bei tertiären Aminen mit Nervenendwirkung wird letztere nach der Überführung in Ammoniumbasen in der Regel gesteigert; 3. Typische sonstige Wirkungen der tertiären Ausgangsstoffe gehen durch die Umwandlung in quaternäre Basen nicht verloren.

Die Nervenendwirkung ist indessen, wie schon oben erwähnt, keineswegs auf Ammoniumbasen beschränkt.²⁹⁰⁾ Lindemann²⁹⁰⁾ hat sie für das Tetraethylphosphoniumhydroxyd, Vulpian²⁹¹⁾ angeblich auch für Arsonium- und Stiboniumverbindungen, Curci²⁹²⁾ für Trimethylsulfinjodid, eine Thioniumverbindung, nachgewiesen. Unter den anorganischen Stoffen gehören die Metallammoniake zur Curaringruppe. Nachdem schon Hofmeister²⁹³⁾ die Nervenendwirkung einiger Platinamminsalze beobachtet hatte, wurde sie neuerdings von Bock²⁹⁾ für Kobalt-, Rhodium- und Chromammoniake festgestellt. Die Befunde beider Autoren sprechen dafür, daß die Nervenendwirkung der Metallammoniake um so intensiver ist, je mehr Ammoniakmolekeln mit dem Zentralatom (Pt, Co, R, Cr) verbunden sind.

Locke²⁹⁴⁾ beobachtete, daß an Nervenmuskelpräparaten von Fröschen die indirekte Reizbarkeit des Muskels (vom Nerven aus) durch eine reine (0,6 %) Kochsalzlösung nach 15–20 Minuten aufgehoben wird, aber nach Zusatz von 0,02 % Calciumchlorid binnen weniger Minuten wiederkehrt. Nach diesen von Cushing²⁹⁵⁾ mit analogem Ergebnis nach einer etwas anderen Methode wiederholten Versuchen ist wohl die Exsmose der Calciumsalze aus den Geweben in die calciumfreie Versuchsflüssigkeit als die in diesem Falle gleichsam negative Ursache der Nervenendwirkung anzusehen. Overton⁶⁾ fand, daß sich diese Wirkung durch Zusatz sehr kleiner Mengen von Kaliumsalzen zu der reinen Kochsalzlösung sehr stark beschleunigen läßt und daß überhaupt Kalium, sowie auch Rubidium-, Caesium- und Ammoniumsalze eine „curareartige“ Wirkung haben, indem sie die Nervenenden in viel geringerer Konzentration als Skelettmuskeln und motorische Nervenfasern lähmen; Calcium- und Strontiumsalze heben diese Nervenendwirkung wieder auf.

Innerhalb der langen Reihe der intramuskulären Nervenendgifte zeigen sich auffallender als anderwärts bedeutende Unterschiede der Wirkungsintensität, ohne daß, abgesehen von gewissen Regelmäßigkeiten innerhalb kleinerer Gruppen, sich allgemeine Gesichtspunkte für die Abhängigkeit der Wirkungsstärke von der chemischen Eigenart aufstellen ließen. Als stärkste Nervenendgifte gelten auch heute noch Protocurarin und Curarin, die außerdem die Nervenendwirkung am wenigstens getrübt und beeinträchtigt durch anderweitige Wirkungen hervortreten lassen.

Nervenendwirkungen im sympathischen Nervensystem. Eine große Zahl funktioneller Störungen wird durch Einwirkung von Giften auf Nervenapparate hervorgerufen, die außerhalb des Hirns und Rückenmarks in den Eingeweiden ihren Sitz haben. Als Wirkungsorte darf man hier in vielen Fällen, wie bei der intramuskulären Nervenendwirkung, die Endorgane ansehen, durch welche die Nerven mit den Erfolgsorganen, den glatten Muskeln oder Drüsenzellen, verbunden sind. Ehe wir diese intravisceralen Nervenendwirkungen näher ins Auge fassen, ist noch einer anderen Kategorie zu gedenken, die man als intraganglionäre bezeichnen kann.

Intraganglionäre Nervenendwirkungen. Langley u. Dickinson²⁹⁶⁾ fanden, daß nach intravenöser Nikotininjektion Reizung des Hals-sympathicus unterhalb des Ganglion cervical. sup. die bekannte Wirkung auf die Ohrgefäße und die Pupille des Kaninchens nicht mehr hervorruft, während der normale Reizeffekt sich einstellt, wenn das Ganglion selbst oder die aus demselben austretenden Teile des Grenzstranges gereizt werden. Der von dem Gift gelähmte Teil liegt also innerhalb des Ganglions. Bekanntlich ist diese Beobachtung von Langley [vergl. hierüber (²⁹⁷⁾] in weitem

Umfange bei seinen Untersuchungen über das sympathische („autonome“) Nervensystem verwertet worden. Das Nikotin bewährte sich als ein brauchbares Hilfsmittel, um zu entscheiden, ob innerhalb sympathischer Ganglien im Verlaufe irgend welcher eferenter Nerven „Zellstationen“ liegen, d. h. Neurone enden und aus Nervenzellen neue nach der Peripherie ziehende Nervenfasern entspringen. Die vom pharmakologisch-toxikologischen Standpunkte aus wichtigen Ergebnisse dieser Nikotinmethode sollen im folgenden kurz zusammengefaßt werden.

Die intraganglionäre Wirkung kann bei Warmblütern (Kaninchen, Katzen, Hunden) durch intravenöse, subkutane Injektion oder auch durch direktes Aufpinseln der Gifflösung auf die Ganglien hervorgerufen werden und erstreckt sich auf alle Funktionsgebiete, die von sympathischen Nerven beherrscht sind, auf Drüsensekretion, Bewegungen glatter Muskeln im Auge, an den Haaren, im Intestinal- und Urogenitaltractus und im arteriellen Gefäßsystem. Überall, wo normaliter Reizung eines „präcellularen“ Nerven (d. h. eines Nerven vor seinem Eintritt in ein Ganglion) einen bestimmten sekretorischen, motorischen oder vasomotorischen Erfolg hat, wird dieser durch die intraganglionäre Wirkung der Gifte entweder von vornherein oder nach vorangehender initialer Steigerung aufgehoben, während er bei Reizung der postcellularen (aus dem Ganglion austretenden) Nerven nicht beeinflußt erscheint. Ob im Ganglion selbst die letzten Enden des spinalen Neurons oder andere Nerven Elemente affiziert sind, ist natürlich nicht zu entscheiden. Am intensivsten äußert diese Wirkung das Nikotin, weniger stark Coniin, Curarin, Brucin, Strychnin (Langley u. Dickinson²⁹⁸) und Apocodein (Dixon²⁹⁹). In das Gebiet der intraganglionären Nervenendwirkungen gehören möglicherweise wenigstens zum Teil auch die starken vasomotorischen Anomalien, die man im Verlaufe der akuten Arsenikvergiftung sowie auch nach verschiedenen anderen Metallvergiftungen beobachtet. Der Verfasser wies mit Unterberger³⁰⁰) nach, daß die Arsenwirkung mit extremer Herabsetzung des Blutdruckes einhergeht und daß auf der Höhe der Vergiftung Splanchnicusreizung keine Blutdrucksteigerung mehr bedingt. Der ganze Intestinaltractus befindet sich im Zustande stärkster Hyperämie und das Darmepithel wird unter Transsudation in weitem Umfang exfoliiert und mit den reisswasserähnlichen Dejektionen nach außen befördert.

Von Hans Voigt³⁰¹) und Popielski³⁰²) wurde einwandsfrei dargetan, daß Splanchnicusdurchschneidung allein nur vorübergehende Störungen und keinerlei der Arsendarmwirkung ähnliche Erscheinungen hervorruft. Moreau (cit. bei Voigt³⁰¹) und Hanau³⁰³) hatten aber beobachtet, daß sich nach Durchschneidung sämtlicher Mesenterialnerven in den zugehörigen Darm-schlingen reisswasserähnliches Transsudat ansammelt. Popielski³⁰²)) gelang es, Hunde nach totaler Exstirpation des Plexus coeliacus monatelang am Leben zu erhalten und bei diesen Tieren, wo der Verdacht einer Peritonitis sicher wegfiel, traten blutige Durchfälle und Desquamation der Darmepithelien auf, wie sie zu den charakteristischen Befunden der akuten Arsenikvergiftung gehören. Die Annahme einer Lokalisierung der vasomotorischen Wirkungen bei den Metallintoxikationen im Gebiete des Plexus coeliacus wird einigermaßen auch dadurch gestützt, daß das Gefäßgebiet des Kopfsympathicus anscheinend verschont bleibt und die Beteiligung der medullaren vasomotorischen Zentren nicht sicher nachzuweisen ist.

Intraviscerale Nervenendwirkungen. Auge. Die Bewegungen der

Iris und des Ciliarmuskels sind vom Konjunktivalsack aus durch gewisse Gifte leicht zu beeinflussen. Die Unabhängigkeit dieser Wirkungen vom Zentralnervensystem ergibt sich daraus, daß sie auf das von dem Gifte berührte Auge beschränkt bleiben. Die Wirkung des Atropin kann auch am ausgeschnittenen Froschauge hervorgerufen werden (de Ruiter³⁰⁴). Die sympathischen Ganglien (Ggl. cerv. und Ggl. ciliare) sind bei den hier in Frage stehenden Wirkungen nicht beteiligt (Langley u. Dickinson²⁹⁸). Sicher wissen wir, daß die Endorgane der N. N. ciliares breves im Sphincter Iridis durch die Alkaloide der Tropeingruppe gelähmt werden; hierauf beruht die pupillenerweiternde Wirkung dieser Stoffe (Mydriasis). Periphere elektrische Reizung des N. oculomotorius in der Schädelhöhle oder der der N. N. ciliares breves nach ihrem Austritt aus dem Ciliarganglion (Hensen u. Völkers³⁰⁵) ist ohne Einfluß auf die atropinisierte Iris, direkt bleibt sie elektrisch reizbar.

Durch Physostigmin, Pilocarpin, Arecolin wird die entgegengesetzte Wirkung — Pupillenverengung — (Miosis) hervorgerufen; man erklärt sie durch die Annahme einer erregenden Wirkung auf die gleichen Nervenorgane, die von den Mydriatica gelähmt werden. Die Wirkung der Mydriatica und Miotica auf die Iris ist mit gleichsinnigen, lähmenden resp. erregenden Wirkungen auf den Ciliarmuskel — Akkommodationslähmung resp. Akkommodationskrampf verbunden. Wirkungen, die mit Sicherheit auf den Dilator Iridis und die ihm versorgenden sympathischen Nerven bezogen werden könnten, sind zurzeit nicht bekannt; die vielfach als solche aufgefaßte Cocainmydriasis ist vorläufig noch nicht ganz befriedigend zu erklären.

Drüsen. Die Sekretion der Glandula submaxillaris wird durch Atropin sistiert, durch Pilocarpin, Muscarin und Physostigmin gesteigert. Periphere Reizung der Chorda tympani hat auf die Sekretion der atropinisierten Drüse keinen Einfluß mehr, während sie die Drüsengefäße wie an der normalen Drüse erweitert. Reizung des Sympathicus regt auch die atropinisierte Drüse noch zur Sekretion an (Heidenhain³⁰⁶). Analog scheinen sich den erwähnten Giften gegenüber auch die meisten anderen acinösen Drüsen zu verhalten; genauere Untersuchungen sind indessen außer an der Gl. submaxillaris nur von Luchsinger³⁰⁷ und Langley³⁰⁸) an den Schweißdrüsen der nackten Pfotenhaut der Katze angestellt; auch hier wird durch das Atropin die Reizbarkeit der sekretorischen Fasern aufgehoben. Eine sehr bemerkenswerte Ausnahme macht das Pankreas, dessen sekretorische Funktion auch durch große Dosen Atropin bei Hunden nicht unterbrochen, zuweilen sogar gesteigert wird (Heidenhain³⁰⁹), Pawlow³¹⁰), Gottlieb³¹¹). Pilocarpin, Muscarin und Physostigmin vermehren die Sekretion des Pankreas. Nach Beobachtungen von Launoy³¹²) ist aber diese excito-sekretorische Wirkung, wenigstens für Pilocarpin, eine indirekte und wird durch den beschleunigten Übertritt des sauren Mageninhalts in den Darm verursacht; sie unterbleibt nach vorheriger Unterbindung des Pylorus.

Die vorstehend aufgeführten Sekretionsanomalien werden ziemlich allgemein den Nervenendwirkungen zugezählt. Diese Auffassung ist indessen bis jetzt nur durch Analogieschlüsse zu stützen; sicher ist nur, daß dabei weder das Zentralnervensystem, noch die in den Verlauf der Sekretionsnerven eingeschalteten Ganglien beteiligt sind. Da das Atropin in seinen sonstigen Wirkungsgebieten scheinbar ausschließlich nervöse Apparate angreift, sind viele geneigt, seine und die Wirkung seiner Antagonisten in die Enden der Drüsennerven zu verlegen.

Intestinaltractus. Von den mannigfaltigen Giftwirkungen im Bereiche der Hohlorgane des Unterleibs kommen hier nur diejenigen in Betracht, die sich auf die motorischen Funktionen dieser Organe erstrecken und die man zurzeit als Nervenwirkungen ansieht. Experimentell ist in dieser Richtung eingehender nur die Toxikologie des Magens- und Darmkanals bearbeitet, während über Wirkungen von Giften auf die Harnblase, Uretheren und den Uterus nur vereinzelte Beobachtungen vorliegen.

Am unversehrten lebenden Warmblüter sind die durch Vergiftungen bedingten Veränderungen der Magen- und Darmbewegungen der direkten Beobachtung schwer zugänglich. Hemmung dieser Bewegungen kommt im Vergiftungsbilde kaum zum Ausdruck, Steigerung derselben führt häufig zum Erbrechen, vermehrten Darmentleerungen und Kolikschmerzen. Die genauere Analyse der Giftwirkung ist nur an den bloßgelegten oder isolierten Organen von Tieren ausführbar. Hierbei werden dann mehr oder weniger unphysiologische Bedingungen geschaffen, und außerdem beeinträchtigt die Verschiedenheit des Verhaltens verschiedener Versuchstiere die allgemeinere Gültigkeit der Resultate. In neuerer Zeit untersucht man nach dem Vorgange von Sanders-Ezn und Braam-Houkgeest³¹³⁾ und Jacobj³¹⁴⁾ die Darmbewegungen gewöhnlich an den im körperwarmen Kochsalzbade freigelegten Gedärmen des lebenden Tieres. Magnus³¹⁵⁾ hat ein Verfahren ausgearbeitet, nach welchem isolierte, vom Mesenterium getrennte Darmstücke, sowie auch die Längs- und Ringmuskelschicht des von der Mucosa befreiten Darms unter Sauerstoffzufuhr im Kochsalzbade beobachtet und die Bewegungen graphisch registriert werden können. Der ausgeschnittene Hundemagen ist unter dem Einfluß von Giften von Schütz³¹⁶⁾ in einer feuchten Kammer beobachtet worden. Dixon³¹⁷⁾ und P. Schulz³¹⁸⁾ haben Beobachtungen am isolierten Froschmagen angestellt.

Bezüglich der Physiologie der Darmbewegungen sind die Meinungen noch geteilt. Starling³²⁰⁾ hält die sogenannten „Pendelbewegungen“ für myogen und myodrom, weil sie nach Vergiftung des Darms mit Nikotin oder Cocain bestehen bleiben; nach Magnus³¹⁹⁾ sind sie neurogen und von der Integrität von „Zentren“ in der Darmwand (Auerbachs Plexus) abhängig. Von diesem Plexus freie Stücke der Ringmuskulatur zeigen keine automatischen Bewegungen mehr. Die peristaltischen Bewegungen betrachtet auch Starling³²⁰⁾ als neurogene Reflexe.

Da die motorischen Nerven des Tractus, nachdem sie den Plexus coeliacus durchsetzt haben und mit den Mesenterialnerven in die Darmwand eingetreten sind, nicht direkt an den Darmmuskel endigen, sondern innerhalb der Darmwand noch mit den Ganglien des Auerbachschen und Meißnerschen Plexus in Verbindung treten, ist eine zuverlässige Lokalisierung in diesem komplizierten Nervenapparat von vornherein unmöglich. Experimente können nur darüber Aufschluß geben, ob sich eine Wirkung innerhalb des Darms selbst oder im übrigen Nervensystem abspielt, mit einiger Wahrscheinlichkeit auch entscheiden, ob nervöse oder muskulöse Elemente die Orte der Wirkung sind.

Im allgemeinen ordnen sich die Nervengifte hinsichtlich ihrer erregenden oder lähmenden Wirkungen auf die Unterleibsorgane in die gleichen Gruppen wie nach ihren Wirkungen auf die Iris und die Submaxillardrüse. Atropin bewirkt in kleinen Mengen vermehrte Bewegung (Hagen³²¹⁾, Jacobj³¹⁴⁾, Magnus³¹³⁾), in größeren Ruhigstellung des Darmkanals. Letztere Wirkung

wird von den meisten Autoren älterer und neuerer Zeit auf die Lähmung peripherer nervöser Organe in der Darmwand bezogen. Epinephrin (Adrenalin) wirkt nach Langley³²²⁾ und Magnus erschlaffend auf Magen und Darmkanal ohne Beeinträchtigung ihrer Reizbarkeit. Durch Opium und Morphin werden die Darmbewegungen gleichfalls beruhigt oder aufgehoben. Von Spitzer³²³⁾, Jacobj (l. c.) und Pohl³²⁴⁾ wird auch diese Wirkung in die nervösen Organe des Darmrohrs verlegt. Nikotin, Pilocarpin, Muscarin, Physostigmin und Apocodein erregen die motorischen Funktionen des ganzen Intestinaltractus. Einzelne dieser Gifte, wie Muscarin, Pilocarpin und Physostigmin erregen bei Katzen bis zum Verschuß des Darmlumens führende tetanische Kontraktionen des Darmrohrs.

Bekanntlich ist die Bleivergiftung, insbesondere die chronische durch charakteristische Darmsymptome (Bleikolik) ausgezeichnet. Es ist sehr wahrscheinlich, daß es sich auch hier um Wirkungen im Gebiete des peripheren Darmnervensystems handelt. Außer pathologisch-anatomischen Befunden von Kussmaul und P. Mayer³²⁵⁾ und Annino³²⁶⁾ an Menschen und Tieren, Degeneration und Sklerose des Plexus coeliacus, Degeneration und Atrophie der Muscularis des Tractus sprechen auch die experimentellen Ergebnisse Harnacks³²⁷⁾ und Koberts³²⁸⁾ dafür und der Nachweis gleichzeitiger vasomotorischer Störungen (Gefäßkrämpfe im Splanchnicusgebiet bei Bleikoliken) natürlich nicht dagegen. Kobert konnte die durch Vergiftung mit Bleisalzen hervorgerufenen Darmkrämpfe durch Atropin oder Skopolamin wieder aufheben.

Blutgefäße. Der periphere vasomotorische Apparat ist an den Wirkungen vieler Gifte beteiligt. Durch zahlreiche Untersuchungen ist nachgewiesen, daß Verengerung oder Erweiterung verschiedener Gefäßgebiete unabhängig von zentral-nervösen Einflüssen zustande kommen können. Hinsichtlich der Details der Methodik und der sehr umfangreichen Spezialliteratur kann auf die Arbeiten von Kobert³²⁹⁾, F. Pick³³⁰⁾ und Gottlieb u. Magnus³³¹⁾ verwiesen werden. Aus der Reihe der dilatatorisch wirkenden Stoffe sind die Nitrite, die Narkotica der Fettreihe, das Atropin und Curarin hervorzuheben, von dem konstriktorisch wirkenden Adrenalin, die Glykoside der Digitalisgruppe, Hydrastinin und die Barytsalze. Für das Mutterkorn und seine Bestandteile ist eine periphere Gefäßwirkung bis jetzt überhaupt nicht nachzuweisen gewesen (vgl. auch Kurdinowski³³²⁾).

Bei der resorptiven Wirkung im Gesamtorganismus werden in der Regel nicht alle Gefäßgebiete in gleichem Grade betroffen. Von den Digitalisstoffen bewirkt nach Gottlieb u. Magnus³³¹⁾ nur Digitoxin eine allgemeine Verengerung der Gefäße; bei Digitalin und Strophanthin war sie auf das Splanchnicusgebiet beschränkt. Adrenalin wirkt nicht verengernd auf die Lungengefäße (Brodie u. Dixon³³³⁾). Seine Wirkung auf die Gefäße des großen Kreislaufs ist verschieden. Die großen und kleinen Gefäße der Haut werden stark verengt; im Darmkanal kontrahieren sich die kleinsten Arterien und Kapillaren am stärksten; die Wirkung auf die kleinen, aber leicht sichtbaren Arterien ist etwas schwächer als die auf die großen und mittelgroßen Arterienstämme, die Verengerung der Gefäße am Uterus stärker als an der Blase (Langley³³⁴⁾).

Oben wurde hervorgehoben, daß vasomotorische Anomalien durch intraganglionäre Nervenendwirkungen bedingt sein können. Die Bestimmung des Wirkungsortes in den Gefäßwänden selbst, die Entscheidung der Frage,

ob die Gifte jeweilen an den Vasokonstriktoren, Vasodilatoren oder an den glatten Muskeln angreifen, ist zwar vielfach erörtert, aber selten sicher zu entscheiden. In einzelnen Fällen erscheint lediglich aus Gründen der Analogie mit Wirkungen an anderen Organen die Nervenendwirkung (Atropin, Curarin, Apocodein), in anderen die Muskelwirkung (Digitalisgruppe) wahrscheinlicher.

Das Nebennierengift wirkt, wie Langley betont, an allen Orten seiner Wirkung wie die Reizung sympathischer Nerven. Der Annahme, daß es auch überall die Endorgane sympathischer Nerven in Erregung versetzt, widerspricht aber die Beobachtung, daß seine Wirkung auch nach der Degeneration dieser Nerven infolge ihrer Durchschneidung oder der Exstirpation der betreffenden sympathischen Ganglien persistiert. Brodie u. Dixon³³³) halten trotzdem die Nervenwirkung für wahrscheinlicher, besonders weil nach vorheriger Anwendung des nervenlähmenden Apocodeins die verengernde Adrenalinwirkung ausbleibt und der Beweis völliger Entartung der Nervenendorgane nach Durchtrennung der Nerven nicht erbracht ist. Gottlieb vertritt einen ähnlichen Standpunkt. Laewen³³⁵), der Adrenalin an den durch Curarin gelähmten Gefäßen des Frosches noch voll wirksam fand, verlegt die Wirkung in die Gefäßmuskeln. Im letzteren Falle wird man zu der Annahme einer prinzipiell verschiedenen Reaktion der glatten Muskeln verschiedener Organe — derjenigen der Lungengefäße, des Magens, Darms und der Blase, auf welche Adrenalin erschlaffend wirkt — auf der einen, und diejenigen der Gefäße des großen Kreislaufs, der Uretheren und des Uterus auf der anderen Seite geführt.

Die durch Chloralhydrat und andere Narkotica dieser Gruppe bewirkte Gefäßerweiterung dürfte, auch soweit sie nicht zentral bedingt ist, zu den Nervenwirkungen zu zählen sein. Durch Nebennierenextrakt ist sie leicht zu überwinden. Bei der Wirkung der Baryumsalze spricht der Umstand, daß sie auch nach vorheriger Einwirkung der meisten gefäßerweiternden Stoffe, auch des Diphtheriegiftes (Paessler u. Romberg³³⁶)) starke Verengung des Gefäßsystems hervorrufen und außerdem in gleichem Sinne auch die Lungengefäße beeinflussen, für die Muskelwirkung.

An Intensität der vasokonstriktorischen Wirkung übertrifft Adrenalin alle anderen ähnlich wirkenden Gifte; es ist noch in der Verdünnung von 1:10 Millionen wirksam. Nach lange Zeit fortgesetzter Zufuhr kleiner Adrenalinmengen konstatierte Erb jun.³³⁷) bei Kaninchen an der Brustorta Aneurysmen und Verkalkungen, letztere in seltenen Fällen auch in den Nierenarterien, wahrscheinlich infolge einer zirkumskripten Nekrose der Muskelzellen des Gefäßbrohrs.

Die chemische Untersuchung seiner Abbauprodukte macht die Konstitution des Adrenalins als einer Brenzcatechin-methylamino-alkoholbase $[(OH)_2 \cdot C_6H_3 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot NHCH_3]$ sehr wahrscheinlich. Auf dieser Grundlage fußen Versuche, den Körper synthetisch darzustellen. Die pharmakologische Prüfung mehrerer von Stolz³³⁸) synthetisch dargestellter Produkte des Brenzcatechin-aceto-aminoketons und der am Stickstoff doppelt alkylierten Monomethyl- resp. Monoäthylderivate derselben durch Loewi u. Hans Meyer³³⁹) ergab, daß in der Tat schon diese Verbindungen, wenn auch in schwächerem Grade als Adrenalin peripher gefäßverengend wirken, daß die Wirkung ferner den aus Stickstoff doppelt alkylierten Ketonbasen fehlt, und daß sie endlich nach Überführung der Ketonbasen durch Reduktion in Alkoholbasen eine bedeutende Steigerung erkennen läßt.

Herz. Bei dem enormen Umfang der über die Toxikologie des Herzens angesammelten experimentellen Befunde ist es um so schwieriger, die für die allgemeine Toxikologie wichtigen Punkte in Kürze zusammenzufassen, als ältere Forschungsergebnisse den von der heutigen Experimentalphysiologie gestellten Anforderungen vielfach nicht mehr genügen und nach den jetzt anerkannten Grundsätzen erst eine relativ kleine Anzahl von Giften hinsichtlich ihrer Wirkung auf das Herz genauer untersucht worden ist.

Ohne in nähere Details und auf die Diskussion noch strittiger Punkte einzugehen, wollen wir es versuchen, zu einigen allgemeinen Gesichtspunkten über die Art der Funktionsstörungen zu gelangen, mit denen das Herz auf Gifte reagiert.

Im allgemeinen ist das Herz wie der Skelettmuskel für Gifte weniger empfindlich als das Nervensystem, so daß reine Herzwirkungen als Teilerscheinungen resorptiver Vergiftungen beim Menschen und Warmblüter seltener prägnant hervortreten, und Störungen der Herztätigkeit häufig nur im Zusammenhang mit vasomotorischen Anomalien das Symptomenbild des Kollaps hervorrufen.

Die physiologische Analyse von Kreislaufstörungen bei Vergiftungen ist am lebenden Warmblüter nur sehr unvollständig ausführbar. Experimentelle Forschungen über Giftwirkungen am Herzen sind daher größtenteils am Froschherz angestellt. Erst in neuerer Zeit ist es gelungen, mit Hilfe der von Langendorff³⁴⁰⁾, H.E. Hering³⁴¹⁾, Bock³⁴²⁾ und Gottlieb und Magnus³⁴³⁾ ausgearbeiteten Methodik unter Herstellung eines künstlichen Kreislaufes durch die Koronargefäße des Herzens auch am isolierten Warmblüterherz physiologische und pharmakologische Untersuchungen durchzuführen. Prinzipielle Differenzen im Verhalten des Kalt- und Warmblüterherzens sind dabei bis jetzt nicht hervorgetreten.

Wenn wir von denjenigen Fällen absehen, in denen das Herz bei Vergiftungen nicht direkt, sondern durch Vermittelung des Gefäß- und Nervensystems indirekt oder reflektorisch in seiner Tätigkeit beeinflusst wird, so kann man als einfachsten Typus der Wirkung von Giften auf das Herz die Störungen ansehen, wie sie durch Kohlensäure und die indifferenten Narkotica der Fettsäurereihe in der Tätigkeit des Herzens hervorgerufen werden und von Harnack und Witkowski³⁴⁴⁾, Boehme³⁴⁵⁾, Rohde³⁴⁶⁾ und Straub³⁴³⁾ am Froschherz, von Bock³⁴²⁾, Kochmann³⁴⁷⁾, W. E. Dixon⁴⁴⁹⁾ u. a. am Warmblüterherz genauer untersucht worden sind.

Die Wirkung genannter Stoffe auf das isolierte Froschherz besteht in Abnahme der Frequenz und der Stärke des Herzschlages bis zum Stillstande des Organs in Diastole (negativ chronotrope und inotrope Wirkung) bei anfangs unveränderter, später gleichfalls herabgesetzter Reizbarkeit (negativ bathmotrope Wirkung) und verminderter Leitfähigkeit (negativ dromotrope Wirkung) des Herzmuskels. Je nach der Intensität der Vergiftung sind diese Wirkungen umkehrbar oder nicht. Man kann die Gesamtheit dieser Erscheinungen auch als Narkose des Herzens bezeichnen.

Die Toxizität dieser Stoffe für das Herz ist bei den einzelnen Gliedern der Gruppe ziemlich verschieden und nach den Beobachtungen von Dieballa³⁴⁸⁾ am Froschherz und von Bock³⁴²⁾ am Warmblüterherz am größten für Chloroform und Chloralhydrat.

Eine primär erregende (positiv chronotrope oder inotrope) Wirkung der indifferenten Narkotica ist am Froschherz bisher nicht beobachtet worden.

Kochmann³⁴⁷⁾ hat sie auch am isolierten, mit Alkohol vergifteten Warmblüterherz nicht konstatieren können, während hier Loeb (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. LII. 459) und neuerdings Dixon⁴⁴⁹⁾ eine deutlich erregende Wirkung (Steigerung der Herzarbeit) kleinerer Alkoholmengen wahrgenommen haben.

Praktische Bedeutung hat die Herzwirkung der Narkotica insbesondere für die Chloroformnarkose. Schwächung oder Aufhebung der Herztätigkeit durch das chloroformhaltige Blut ist die häufigste Ursache des Chloroformtodes.

Solange die neurogene Theorie der Automatie des Herzens die allgemein herrschende war, pflegte man den Angriffspunkt der besprochenen Gifte im Herz in die „excitomotorischen“ Zentren oder Ganglien des Herzens zu verlegen, eine Auffassung, die auch heute noch von einigen Autoren beibehalten wird. Vom Standpunkte der myogenen Theorie erscheinen die am isolierten Froschherz beobachteten Wirkungen lediglich als Depression der Funktionen, die jene Theorie dem lebenden Herzmuskel zuerkennt. Daß außerdem auch das intrakardiale Nervensystem bei der Gesamtwirkung jener Gifte auf das Herz irgendwie beteiligt sein kann, wird durch diese Auffassung nicht in Abrede gestellt.

Wahrscheinlich entspricht auch die Giftwirkung sehr vieler Stoffe der aromatischen und hydroaromatischen Reihe, der Phenole, der Salze aromatischer Säuren, Amine und mancher Alkaloide auf das Herz im wesentlichen dem oben charakterisierten Typus; genauere Untersuchungen mit Gliedern dieser Gruppe sind noch nicht angestellt.

Der Wirkung der indifferenten Narkotica auf das Herz wollen wir die der spezifischen Herzgifte der Digitalingruppe gegenüberstellen. Daß es sich hier in erster Linie um Muskelwirkungen handelt, ist längst allgemein anerkannt.

Im toxischen Stadium ihrer Wirkung versetzen die Stoffe dieser Gruppe die Ventrikelmuskulatur (die Wirkung auf die übrigen Herzabschnitte ist schwächer) in einen Zustand starker Verkürzung und verminderter Dehnbarkeit. Die Fähigkeit des Herzens zur Diastole geht dabei vorübergehend oder auf die Dauer mehr oder weniger vollständig verloren: der Ventrikel verharrt in systolischem Stillstand und stirbt während desselben allmählich ab.

Dieses schon vor langer Zeit am Froschherzen beobachtete Wirkungsmaximum der Herzgifte im engeren Sinne tritt, wie schon der Verfasser mit Görz³⁴⁹⁾ bei Katzen, Braun und Mayer³⁵⁰⁾ und Gottlieb und Magnus³⁴³⁾ auch am überlebenden Herz nachwies, auch am Warmblüterherzen ein (Abbildungen bei Loeb und Magnus³⁵¹⁾). Die Herzmuskulatur bleibt während des systolischen Stillstandes noch eine Zeitlang lebendig. Durch Steigerung des Binnendruckes im Ventrikel gelang es Schmiedeberg³⁵²⁾ am Froschherz, durch Erhöhung des Durchblutungsdruckes im künstlichen Koronarkreislaufe Gottlieb und Magnus³⁴³⁾ am isolierten Herz der Katze, den Stillstand temporär aufzuheben und das Herz zu rhythmischer Tätigkeit zurückzuführen. Die Fähigkeit des Herzens zur Reizerzeugung (Automatie) besteht also noch. Eine physiologisch befriedigende Definition des Zustandes des systolisch pausierenden Herzmuskels ist zur Zeit nicht möglich. Die Merkmale des „Tetanus“ fehlen ebenso wie diejenigen der „Starre“.

Wir haben den systolischen Stillstand als toxikologisches Charakteristicum

der spezifischen Herzgifte in den Vordergrund gerückt. Verschiedene andere, diesem Terminalzustand vorangehende Anomalien der Herzbewegung sind nicht bloß nach der Vergiftung mit den Glykosiden der Digitalingruppe, sondern auch mit vielen anderen Giften nachweisbar, die stärker schädigend auf die kontraktile Substanz im allgemeinen einwirken. Den Wirkungsmodus dieser Stoffe, die den verschiedensten Abteilungen des chemischen Systems angehören, kann man etwa folgendermaßen definieren. Sie verursachen in der Regel, ebenso wie die spezifischen Herzgifte, Halbierung der Schlagfrequenz des Froschherzens, Abnahme der Systole und des Pulsvolumens, Unregelmäßigkeiten des Kontraktionsverlaufes (peristaltische Kontraktionen) und als Maximum der Wirkung diastolischen Stillstand, in welchem der Herzmuskel mehr oder weniger rasch seine Reizbarkeit verliert. Die Reizbarkeit ebenso wie die Leitfähigkeit des Herzmuskels ist nach den Beobachtungen von Straub³⁵³⁾ bei der Wirkung des zur Digitalingruppe gehörigen Antiarins schon im Stadium der Halbierung der Frequenz herabgesetzt. Das Gleiche konstatierten H. Meyer und Alcock³⁵⁴⁾ für die Herzwirkung des Carpain, das schließlich das Herz in Diastole lähmt, und ähnliche Wirkungen kommen auch den Corydalisalkoiden zu (Peters). Bei der Wirkung der Filixsäure und verwandter Stoffe erlischt die Reizbarkeit des Herzens fast unmittelbar nach Eintritt des diastolischen Stillstandes. Um analoge Vorgänge einer mehr oder weniger rasch fortschreitenden und nur in engeren Grenzen umkehrbaren, negativ inotropen, bathmotropen und dromotropen Wirkung dürfte es sich außerdem auch bei den Saponinsubstanzen, den Salzen des Kupfers und anderer Metalle, wahrscheinlich auch des Kaliums und vieler anderer organischer Gifte handeln, die im einzelnen hier nicht aufgezählt werden können.

Nur in einem Funktionsgebiet des Herzens, in demjenigen der Hemmungsapparate (Vagus) sind unzweideutige Nervenwirkungen von Giften zu beobachten. Hier erweisen sich das Curarin und mit ihm viele andere Nervengifte wirksam, die auch anderwärts periphere Nervenendwirkungen ausüben. Die Anspruchsfähigkeit des Hemmungsapparates vom Vagus oder von der Sinusgrenze aus wird durch Atropin aufgehoben: die Endorgane der Hemmungsnerven im Herzen gelähmt. Schon Truhart³⁵⁵⁾ hat beobachtet, daß nach Vergiftung mit Nikotin Reizung der Sinusgrenze noch hemmend auf die Herztätigkeit wirkt, während Reizung des Vagusstammes diesen Effekt nicht mehr hervorbringt. Schmiedeberg³⁵⁶⁾ fand weiter, daß die Reizung des Vagusstammes in der Nikotinvergiftung den Herzschlag beschleunigt. Langley und Dickinson²⁹⁸⁾ schließen hieraus, daß Nikotin wie anderwärts auch im Herzen (Sinus) Nervenzellen lähmt und die peripheren Nervenenden (postcellularen Fasern) unberührt läßt. Da während der Atropinwirkung auch die Sinusreizung versagt, so kann also der nervöse Hemmungsapparat von zwei Angriffspunkten aus, von den Nervenzellen (Ganglien) und von den postcellularen Nerven aus angesprochen bzw. durch Gifte beeinflusst werden. Es ist bemerkenswert, daß die accelerierenden Nerven (Sympathicus), die nach Langley nur außerhalb, nicht innerhalb des Herzens mit Nervenzellen verbunden sind, dem Nikotin gegenüber unempfindlich sind.

Einigen Nervengiften, die sich auch im übrigen als Antagonisten des Atropins erweisen (Nikotin, Muscarin, Pilocarpin), wird eine erregende Wirkung auf den intrakardialen Hemmungsapparat zugeschrieben. Sie bewirken (wenigstens in gewissen Stadien der Vergiftung) Frequenzabnahme bzw. diastolischen

Stillstand. Indessen ist die Identität der Angriffspunkte der Gifte bei diesen verschiedenen Wirkungen noch keineswegs sichergestellt.

Skelettmuskeln. Während die Zahl der Gifte, die bei resorptiver Wirkung vom Blute aus besonders am Warmblüter die Skelettmuskeln bis zur erkennbaren Veränderung ihrer funktionellen Eigenschaften angreifen, klein ist, erweisen sich unter den erzwungenen Bedingungen des Versuchs am überlebenden isolierten Kaltblütermuskel die meisten überhaupt giftigen Stoffe mehr oder weniger auch als Muskelgifte. Es ergibt sich hieraus, daß im lebenden Gesamtorganismus die kontraktile Substanz im allgemeinen weniger giftempfindlich ist als die Nervensubstanz.

Unsere Kenntnisse und Anschauungen über die Wirkungsweise der Muskelgifte beruhen größtenteils auf den Ergebnissen experimenteller Untersuchung der Erregbarkeit, Dehnbarkeit, Kontraktilität, des Zuckungsverlaufs und der Arbeitsgröße vergifteter Froschmuskeln.

Gifte, die schon in kleinen Mengen vom Blute aus die Muskeln schädigen, sind die Salze des Kalium, Caesium, Rubidium, des Baryum, Kupfer, Blei, Thallium, die Stoffe der Gruppen des Saponin und der Filixsäure, unter den Alkaloiden besonders das Veratrin, Protoveratrin, Apomorphin und die Purinkörper (Coffein, Theobromin). Bei genaueren Untersuchungen hat sich herausgestellt, daß der Vorgang der Wirkung sich im einzelnen sehr verschieden und verwickelt gestalten kann, ohne daß man bis jetzt allgemeine Gesichtspunkte aufstellen oder gar an eine Klassifikation der Muskelgifte denken könnte. Zuweilen kommt die schädigende Wirkung des Giftes erst bei der Tätigkeit des Muskels deutlich zum Vorschein und wird durch letztere erheblich beeinflusst. So fand Pohl³⁵⁷⁾, daß Monobromessigsäure den Muskel nur dann in Starre versetzt, wenn er durch seine eigene Innervation oder künstlich gereizt sich kontrahiert, nicht aber, wenn er bei Fernhaltung aller Reize in Ruhe verharret. Auch bei der Wirkung der Kupfersalze (Harnack³⁵⁸⁾) kommt nach Dreser³⁵⁹⁾ die deletäre Eigenschaft des Giftes erst unter dem Einfluß der Innervation — bei der Arbeit des Muskels zur Geltung. In gewissem Sinne gehört auch die Veratrinmuskelwirkung in diese Kategorie. Hier ist bekanntlich der Zuckungsverlauf in charakteristischer Form verändert. Die Dauer der Erschlaffung und hierdurch die Zuckungskurve wird bedeutend verlängert. Dieser Zustand kann durch rhythmische Reizung des Muskels mit Einzelschlägen — also durch seine Tätigkeit vorübergehend aufgehoben werden (Fick und Boehm³⁶⁰⁾). Ähnliche Modifikationen des Zuckungsverlaufs erleidet bekanntlich der Muskel auch durch verschiedene andere physikalische und chemische Einflüsse. Nach der von Bottazzi³⁶¹⁾ aufgestellten Sarkoplasmahypothese sind die dem Typus der Veratrinzuckung entsprechenden Änderungen des Zuckungsverlaufs bedingt durch eine Steigerung der bei normalen Einzelzuckungen latenten Funktion des kontraktilen(?) einfach brechenden Muskelplasmas (vgl. hierüber auch Mastinski und Straub³⁶²⁾). Von prinzipieller Bedeutung und der Sarkoplasmahypothese wenigstens nicht als Stütze dienlich sind Beobachtungen von Garten³⁶³⁾ und Waller³⁶⁴⁾, die zeigen, daß den Änderungen des Zuckungsverlaufs — analoge Vorgänge der Verzögerung auch im Erregungsvorgang (negative Schwankung) der Nervenfasern, sowohl markhaltiger als auch markloser auftreten.

Die Purinstoffe bewirken am Froschmuskel (Schmiedeberg³⁶⁵⁾) in wechselnder Intensität am sichersten nach direkter Applikation auf den Muskel

Starre. In kleineren Mengen und vom Blute aus sind sie befähigt, die Arbeitsgröße des Muskels zu steigern, eine Wirkung, die auch ganz kleinen Veratrindosen zukommt.

Kombinierte Wirkungen. Antagonismen. Da wir von dem Wesen der Vorgänge bei gleichzeitiger oder successiver Einwirkung zweier verschiedener Agentien auf ein und dasselbe lebende Organelement nichts wissen, und, wie sich aus dem Vorhergehenden zur Genüge ergibt, auch unsere Kenntnisse über die Angriffspunkte der Gifte zum größten Teil unsicher sind, kann natürlich auch von einer Theorie der kombinierten Wirkungen und Antagonismen zur Zeit noch nicht die Rede sein.

Es ist an sich wahrscheinlich, daß die erregende oder deprimierende Wirkung eines Giftes durch die eines im gleichen Sinne wirksamen zweiten gesteigert werden wird. Die gleichzeitige Verabfolgung von Morphin und Skopolamin ruft beim Menschen eine tiefe und dauernde Narkose hervor, wie sie durch die alleinige Applikation der in der Kombination verwendeten Dosis jedes einzelnen der beiden Alkaloide nicht entfernt bewirkt werden kann (Schneiderlin²⁶⁰). Honigmann³⁶⁶) fand, daß bei Inhalation eines Gemisches von Äther- und Chloroformdämpfen schon sehr geringe Konzentrationen der Dämpfe beider Narkotica genügen, um eine tiefe Narkose herbeizuführen. Nach welchen Gesetzen in diesen und ähnlichen Fällen die Summation der Wirkung erfolgt, ist unbekannt.

Als Antagonisten pflegt man Gifte von entgegengesetzter Wirkung zu bezeichnen und einen wahren Antagonismus da anzunehmen, wo beide Gifte an den gleichen Organelementen angreifen. Ein scheinbarer Antagonismus besteht dann, wenn das eine Gift die Äußerung der Wirkung des anderen dadurch verhindert oder aufhebt, daß es in einem näher am Erfolgsorgan gelegenen Funktionsgebiete angreift; beide Gifte wirken dann also auf verschiedene Organelemente. So werden Atropin und Pilocarpin, deren Wirkung man in die Nervenenden innerhalb verschiedener Organe verlegt, als wahre, Strychnin und Curarin als scheinbare Antagonisten angesehen. Im letzteren Falle wird durch das peripher lähmende Curarin nicht die spinale Strychninwirkung aufgehoben, sondern nur ihre Äußerung durch die Unterbrechung der Erregungsleitung vom Rückenmark zum Muskel unmöglich gemacht.

Man unterscheidet ferner zwischen einseitigem und doppelt- oder wechselseitigem Antagonismus, je nachdem entweder nur die erregende Wirkung des einen durch die lähmende des anderen Giftes aufgehoben wird, oder auch das umgekehrte möglich ist.

Da jede Funktion im Organismus quantitativ variabel und schon unter physiologischen Verhältnissen einer Steigerung oder Schwächung fähig ist, kann natürlich die antagonistische Beeinflussung an allen überhaupt reizbaren Gebilden stattfinden. Hier soll in Kürze nur der Antagonismen im Bereiche der Nerven- und Muskelwirkungen, wo sie zuweilen besonders prägnant hervortreten, gedacht werden.

Ein gewisser Antagonismus besteht zwischen den zentralen Wirkungen des Strychnins und der verschiedenen Narkotica. Kaninchen können bei gleichzeitiger Einverleibung von Chloralhydrat günstigsten Falls die Dosis minima letalis des Strychnins überleben. Viel weniger vermag umgekehrt das Strychnin die Wirkung der Narkotica zu kompensieren (Bennett³⁶⁷). Th. Husemann³⁶⁸), der den Antagonismus von Chloralhydrat und Alkohol

gegen Strychnin, Brucin, Thebain, Codein und Pikrotoxin konstatierte, konnte Kaninchen nach Vergiftung mit dem 5—6 fachen der minimalen letalen Strychnindosis durch Chloralhydrat am Leben erhalten. Ein analoges antagonistisches Verhältnis statuiert U. Mosso³⁶⁹⁾ für Cocain einerseits und Chloralhydrat, Chloroform und Äther andererseits. Auch Morphin und Atropin werden von vielen hinsichtlich ihrer zentralen Wirkungen für wahre Antagonisten angesehen. Die Verhältnisse sind indessen hier, wie sich besonders aus den Untersuchungen von Bashford³⁷⁰⁾ ergibt, kompliziert. Atropin wirkt an seiner unteren Dosengrenze besser antagonistisch gegen Morphin als jenseits derselben, wo mit steigender Atropindosis der Antagonismus in Summation der Giftwirkung der beiden Alkaloide umschlägt.

Sehr eingehend sind die Antagonismen im Gebiete der peripheren Nervenendwirkungen bearbeitet. Hier treten besonders die Alkaloide der Tropein-Gruppe als Antagonisten des Muscarins, Pilocarpins, Physostigmins und teilweise auch des Nikotins, Aconitins und anderer Pflanzenbasen auf. Hinsichtlich der Frage, ob es sich in den einzelnen Fällen um einseitigen oder wechselseitigen Antagonismus handelt, gehen die Meinungen noch auseinander.

Die Herzmuskelwirkung der Glykoside der Digitalisgruppe läßt sich durch Saponin (Köhler³⁷¹⁾), Blausäure (Neufeld³⁷²⁾) und Hedbom³⁷³⁾, Muscarin und Chinin (Stokvis³⁷⁴⁾) im entgegengesetzten Sinne beeinflussen. Kaliumsalze werden von Buchanan³⁷⁵⁾ und Bottazzi³⁷⁶⁾ als Antagonisten des Veratrin bezeichnet. Die lähmende Wirkung der Kaliumsalze auf das Warmblüterherz konnte Gottlieb³⁷⁷⁾ durch die erregende des Adrenalins aufheben.

Die kombinierten Wirkungen einfacher anorganischer Elektrolyte — der Salze der Alkalien und Erden — möchten wir zunächst noch nicht in das Gebiet der pharmakologischen Antagonismen einbeziehen. Es handelt sich in erster Linie um Elemente, die als normale Bestandteile der Zellen und Körperflüssigkeiten eine wichtige Rolle spielen. Erst wenn über die physiologische Bedeutung dieser Stoffe Klarheit geschaffen ist, wird man entscheiden können, inwieweit hier von Giftwirkungen im engeren Sinne die Rede sein kann. Bekanntlich ist J. Loeb auf Grund verschiedener Beobachtungen zu der Annahme gelangt, daß im allgemeinen die zweiwertigen Ionen (Kationen) anorganischer Elektrolyte wie Ca, Mg, Ba, Zn usw. mit Ausnahme der spezifisch giftigen Metalle (Cu, Hg) sich gegen die einwertigen (K, Na, Li) antagonistisch verhalten. Hinsichtlich der Einzelheiten und der Begründung dieser Theorie kann auf die eingehende Darstellung bei Höber³⁷⁸⁾ verwiesen werden. Durch die bisherigen Untersuchungen Overtons⁶⁾ über die Wirkung verschiedener hierhergehöriger Elektrolyte hat die Ansicht J. Loeb's keine Bestätigung gefunden.

Wirkungen auf die Nieren. Der Einfluß von Giften auf die Nierentätigkeit, insofern er sich lediglich in einer Vermehrung oder Verminderung der Diurese zu erkennen gibt, kann durch Wirkungen auf das Gefäßsystem oder auf die sezernierenden Elemente des Organs bedingt sein. Für die Annahme besonderer Sekretionsnerven fehlt die anatomisch-physiologische Grundlage. Nervenwirkungen könnten sich also nur auf die Vasomotoren erstrecken. Die Vorgänge in den Nierenzellen müssen selbstverständlich auch bei der Wirkung körperfremder Stoffe von Einfluß auf die Tätigkeit des Organs sein. Andererseits ist die Funktion der sezernierenden Elemente unzertrennlich mit

der Blutzirkulation verbunden und ohne diese unmöglich; in dieser Verknüpfung liegt die Schwierigkeit des Problems, den Anteil der beiden Faktoren — Geschwindigkeit des Blutstroms und Zustand der Drüsenzellen an dem Gesamteffekt einer Nierenwirkung zu bestimmen.

Gifte, die den Blutdruck im großen Kreislauf stark herabsetzen, bewirken in der Regel auch Verminderung der Harnsekretion. So versiegt z. B. im Verlaufe der akuten Arsenikvergiftung die Diurese fast vollständig; auch während tiefer Chloroformnarkose wird wenig Harn abgesondert. Bei Hunden fand Ustimowitsch³⁷⁹⁾, daß die Harnsekretion aufhört, wenn der Blutdruck unter 40—50 mm Hg gesunken ist. Gottlieb und Magnus³⁸⁰⁾ konnten bei mit Chloralhydrat vergifteten Kaninchen noch bei Druckwerten von 30 bis 13 mm Hg die Absonderung geringer Mengen eines eiweißfreien Harns beobachten. Der gleiche Effekt wird durch Verengung der Nierengefäße hervorgebracht. Grützner³⁸¹⁾ sah nach Vergiftung mit Digitalis oder Strychnin die Nierensekretion von Hunden sistieren, solange der Blutdruck erhöht war, und erst mit dem Absinken der Spannung wieder einsetzen.

Nachdem v. Schröder³⁸²⁾ die diuretische Wirkung des Coffeins bei Kaninchen entdeckt und gefunden hatte, daß bei dieser Wirkung der Kreislauf nicht mehr als bei der normalen Harnsekretion beteiligt ist, wurde seine Ansicht, daß Coffein und verwandte Stoffe direkt auf die Nierenepithelien einwirken, fast allgemein akzeptiert. Dem Bedürfnis, der Theorie dieser Wirkung eine noch festere experimentelle Grundlage zu geben, sind verschiedene neuere Untersuchungen entsprungen, bei welchen unter anderem die Geschwindigkeit des Blutstroms in der Niere und die Schwankungen des Nierenvolumens während der Wirkung diuretischer Agentien beobachtet wurden. Schwarz³⁸³⁾ kam auf ersterem Wege zu dem Ergebnis, daß alle echten Diuretica (Salze, Coffein, Calomel) bei unveränderter Strömungsgeschwindigkeit des Nierenblutes wirken; die Onkometerversuche von Gottlieb und Magnus³⁸⁰⁾ ergaben, daß Zunahme des Nierenvolumens zwar eine häufige, aber durchaus nicht konstante Begleiterscheinung der Coffeindiurese ist. Durch Atropin oder Morphin wird die Nierentätigkeit herabgesetzt, durch die Kombination der Anwendung beider Alkaloide kann sie, wie Gryns³⁸⁴⁾ und Thompson³⁸⁵⁾ zeigten, zeitweilig sogar gänzlich unterdrückt werden, ohne daß dabei der allgemeine Blutdruck wesentlich verändert ist. Nach dem „Erwachen“ der Niere aus diesem Zustand fand Thompson den Harnstoffgehalt des Harns nicht vermehrt, was zu erwarten war, wenn während der Unterdrückung der Nierentätigkeit nur die Wasserausscheidung sistiert gewesen wäre. Atropin vermag auch bis zu einem gewissen Grade die Wirkung des Coffeins und anderer Diuretica aufzuheben oder zu vermindern (Walti³⁸⁶⁾).

Während die Ergebnisse dieser verschiedenen Untersuchungen einen bestimmenden Einfluß der Zirkulation auf die Wirkung der harntreibend oder entgegengesetzt wirkenden Stoffe nicht zum Ausdruck bringen und daher auch als Stützen der Ansicht v. Schröders angesehen worden sind, ist in neuester Zeit Loewi gemeinschaftlich mit Alcook, Fletscher und Handerson³⁸⁷⁾ zu dem Resultat gekommen, daß die Wirkung der Diuretica (Salze, Purinstoffe, Harnstoff) unter allen Umständen mit Beschleunigung des Blutstroms in der Niere einhergeht, auch dann, wenn das Organ durch Eingipsen verhindert wird, sich auszudehnen. Die Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit gibt sich bei solcher Versuchsanordnung daran zu erkennen, daß das Blut mit arterieller Farbe durch die Nierenvene strömt. Durch welchen

Mechanismus hierbei in der Niere Widerstände für den Blutstrom vermindert werden, läßt Loewi unentschieden. Da er die Beschleunigung des Blutstroms stets der Diurese vorangehen und letztere niemals ohne erstere eintreten sah, hält er sie auch für die Ursache der Diurese und die Annahme einer besonderen Einwirkung der Diuretica auf die Nierenepithelien für überflüssig. —

Sehr häufig ist die Wirkung von Giften auf die Nieren von Läsionen ihrer Zellen begleitet, die bis zum Zerfall derselben führen können. Es erhellt hieraus, daß körperfremde Stoffe mit dem Protoplasma der Nierenzellen leicht in Reaktion treten, auch wenn sie nur in schwacher Konzentration im Blute enthalten sind. Keineswegs immer handelt es sich dabei um Gifte, die auch andere Gewebe bei direkter Berührung in hinreichender Konzentration grob schädigen, wie z. B. die Verbindungen der Schwermetalle, Cantharidin u. a.; auch sonst ziemlich indifferente Substanzen, wie z. B. Hämoglobin können in den Nierenzellen deletär wirken.

Es ist nicht zu entscheiden, ob und in welchem Maße diese Wirkungen mit dem Ausscheidungsvorgange verknüpft sind. Man begegnet ihnen jedenfalls auch bei solchen Giften, die für gewöhnlich durch den Harn nur in sehr geringer Menge ausgeschieden werden, für welche also in der Form, in der sie im Blute kreisen, die Nierenepithelien wenig durchlässig sind. Im allgemeinen erweisen sich die Epithelien der Kanälchen gegen Gifte empfindlicher als der Apparat der Glomeruli. Die häufigste Form der toxischen Nephritis besteht in Nekrose des Epithels der Tubuli contorti und recti. Bei der Wirkung der Canthariden und der Wismutverbindungen hat man mehrfach zuerst Glomerulonephritis konstatiert (Eliaschoff³⁸⁸), Langhans-Mürset³⁸⁹), die sich dann weiterhin auch auf die Harnkanälchen ausdehnt. Die pathologischen Veränderungen sind außerdem in der Regel nicht gleichmäßig über das ganze Organ verbreitet. Bemerkenswert ist, daß auch schon nach relativ geringfügigen und vorübergehenden toxischen Einwirkungen, z. B. nach dem therapeutischen Gebrauch von Salicylpräparaten im Harn Zylinder, Zylindroide und Epithelien aus allen Abschnitten der Harnwege vorkommen können (Lüthje³⁹⁰). Bei intensiveren Nekrosen des Kanälchenepithels nach Vergiftungen mit Sublimat, Aloin usw. finden sich in den die Lumina erfüllenden Detritusmassen häufig Konkreme von Kalksalzen (Kalkinfarkt). Protrahierte Einwirkung von Blei auf den menschlichen Organismus führt nicht selten zu chronisch-interstitieller Nephritis.

Das wichtigste Symptom der Schädigung der Niere durch ein Gift ist die Albuminurie. Man beobachtet sie bei der Wirkung der verschiedensten Stoffe auch in sonst nicht giftiger Dosis, hat aber von den Bedingungen ihres Zustandekommens noch keine nähere Kenntnis. Sehr oft ist sie nur eine sehr rasch vorübergehende Erscheinung, so nach der therapeutischen Anwendung von Salicylsäureverbindungen, nach Antipyrin, nach der Äther- und Chloroformnarkose. Bei leichteren Graden enthält der Harn nur die Eiweißstoffe des Blutplasmas — Serumalbumin und Globulin, bei schwereren auch Nucleoalbumin, dessen Auftreten, wie Cloetta³⁹¹) betont, auf ausgedehntere Nekrosen der Nierenepithelien hinweist. In Verbindung mit Albuminurie tritt im Beginne und bei schwächeren Graden der Wirkung von Nierengiften zuweilen auch Polyurie auf.

Ein höherer Grad von Insuffizienz der Nierenfunktion gibt sich daran zu erkennen, daß dauernd ein Harn von geringer Konzentration abgesondert

wird, auch dann, wenn durch intravenöse Injektion von Kochsalz die Salzkonzentration des Blutplasmas weit über die Norm gesteigert wird. Die Fähigkeit der durch die Gifte geschädigten oder nekrotisierten Epithelien der Harnkanälchen zur Sekretion erscheint beeinträchtigt oder aufgehoben, während die weniger oder gar nicht von der Wirkung des Giftes betroffenen Glomeruli die Absonderung eines wenig konzentrierten Harns fortsetzen und durch ihre vermehrte Tätigkeit die Störung noch bis zu einem gewissen Grade ausgleichen können. Die Niere hat nach dieser Auffassung infolge des Ausfalls der Funktion der Kanälchenepithelien das Konzentrationsvermögen — die Fähigkeit, einen konzentrierteren Harn abzusondern, verloren. Eingehender sind diese Verhältnisse von Galeotti³⁹²) an mit Sublimat, Cantharidin und Phosphor-, von Weber³⁹³) an mit Chromsalzen vergifteten Hunden studiert worden. Im höchsten Grade der Wirkung, z. B. bei der akuten Sublimatvergiftung, versiegt zuletzt die Harnsekretion gänzlich.

Auch die von hämolytischen Agentien und Giften (Glyzerin, Jod, chlor-saure Salze, Toluylendiamin, Cyclamin, Morchelgift usw.) verursachten pathologischen Veränderungen betreffen vorwiegend die Epithelien der gewundenen und geraden Harnkanälchen und bestehen in verschiedenen Graden des Zerfalls dieser Zellen. Intra vitam führen die hierhergehörigen Vergiftungen zur Hämoglobinurie, in schweren Graden zur Anurie und zum Tode unter urämischen Erscheinungen. Im Falle der Hämolyse ist es das Hämoglobin, das, wenn es in größerer Menge im Blutplasma sich gelöst hat, von Leber und Milz nicht mehr unschädlich gemacht werden kann und dann einen deletären Einfluß auf die Kanälchenzellen ausübt, während die Glomeruli meistens verschont bleiben. Lévy³⁹⁴) hat kürzlich mitgeteilt, daß die Nierenveränderungen nach intraperitonealer oder intravenöser Injektion reiner Hämoglobininlösungen übereinstimmen mit den Befunden nach Einspritzung lackfarbenen Blutes oder nach Vergiftung mit Blutgiften.

Toxische Glykosurie. Die verschiedensten Stoffe können bei Menschen und Tieren Zuckerausscheidung im Harn verursachen. Fast immer handelt es sich dabei um eine vorübergehende Erscheinung. Man unterscheidet in neuerer Zeit, je nachdem die Zuckerausscheidung im Harn mit Zunahme des Zuckergehaltes des Blutes verbunden ist oder nicht, hämatogene oder nephrogene Glykosurie (vgl. Lépine³⁹⁵)). Nicht in allen Fällen liegen experimentelle Daten vor, die diese nähere Bezeichnung ermöglichen; in keinem einzigen Falle ist uns das Wesen der toxischen Glykosurie bekannt. Glykosurie trifft häufig mit Polyurie zusammen. Intravenöse Injektion von Natriumsalzen bewirkt bei Tieren Polyurie und Glykosurie. Nach neueren Angaben von Brown³⁹⁶) und M. H. Fischer³⁹⁷) ist dies für alle ungiftigen Natriumsalze zutreffend; der Zucker erscheint um so früher im Harn, je konzentrierter die infundierte Salzlösung ist. Durch kleine Mengen von Calcium- oder Strontiumsalzen wird die Zuckerausscheidung, nicht aber die Polyurie unterdrückt. Jacoby³⁹⁸) fand, daß die Stoffe der Coffeingruppe neben vermehrter Diurese Zuckerausscheidung im Harn verursachen, die mit Hyperglykämie einhergeht. Das Gleiche gilt von der Glykosurie nach Inhalation von Aceton, wobei der Kaninchenharn und Katzenharn bis zu 10 Proz. Zucker enthalten kann (Ruschhaupt³⁹⁹)). Auch infolge der Äther- oder Chloroformnarkose ist Zucker häufig im Harn beobachtet worden.

Als „Glykosurie mit Linksdrehung des Harns“ bezeichnet Nauyn⁴⁰⁰) Fälle, in denen der Harn neben linksdrehenden Glykuronsäurever-

bindungen auch Traubenzucker enthält. Manchot konnte Glykose sowohl bei kranken Menschen als auch bei Kaninchen im Harn nach Verabfolgung von Chloralamid nachweisen; bei Kaninchen fand er sie, wie schon frühere Beobachter beim Menschen, auch nach Vergiftung mit Chloralhydrat. Die Dauer der Chloralamidglykosurie erstreckte sich bei Menschen gewöhnlich auf mehrere Tage; einmal ging sie sogar in Diabetes-melitus über. In die gleiche Kategorie bringt Naunyn die Glykosurien nach Vergiftung mit Nitrobenzol und Orthonitrophenylpropionsäure; ob diese Formen hämatogenen Ursprungs sind, scheint nicht untersucht zu sein. Hyperglykämie wird angegeben für die Glykosurien nach Vergiftung mit Morphin (Luzzato⁴⁰¹), Adrenalin (Noël Paton⁴⁰²) und Kohlenoxyd (Senff⁴⁰³). Bei letzterer Vergiftung ist nach den Versuchen von Straub⁴⁰⁴ der Ernährungszustand des Tiers insofern von Einfluß, als Eiweißhunger bei überwiegender Zufuhr von Kohlehydraten die Zuckerausscheidung unterdrückt. Strychninglykosurie scheint nur bei Fröschen beobachtet zu sein. Curare und Curarin verursachen nur zuweilen und unter vorläufig nicht zu bestimmenden Bedingungen besonders bei Fröschen Glykosurie (Morishima⁴⁰⁵).

Hervorragendes Interesse bietet die von v. Mering entdeckte Phlorhizinglykosurie; sie ist bei Menschen und Tieren leicht hervorzurufen, vom Ernährungszustand in weiten Grenzen unabhängig und mit Zunahme des Zuckergehaltes des Blutes nicht verbunden, also nephrogen. Bezüglich der sehr umfangreichen Spezialliteratur sei auf das Werk Naunyns⁴⁰⁰ verwiesen. Phlorhizin, ein Glykosid aus der Wurzelrinde verschiedener Pomaceen, ist hydrolytisch spaltbar in Zucker und Phloretin. Auch Phloretin erzeugt Glykosurie, während die Abbauprodukte des letzteren, Phloroglucin und Phloretinsäure, beide in dieser Beziehung unwirksam sind. Phlorhizin, im übrigen wenig giftig, wird teilweise als Phloretinätherschwefelsäure, größtenteils unverändert durch den Harn ausgeschieden. Die schon von v. Mering begründete und auch von anderer Seite bestätigte Annahme, daß Phlorhizin direkt auf Vorgänge in der Niere wirkt und daß der oft in großen Mengen ausgeschiedene Zucker erst in der Niere entsteht, hat eine weitere Stütze durch die von Pavy in Gemeinschaft mit Brodie und Siau⁴⁰⁶ ausgeführten Untersuchungen erhalten. Überlebende mit phlorhizinhaltigem Blute perfundierte Hundenieren sezernierten in der ersten Versuchsstunde 85—105 ccm Harn (gegenüber 20 ccm ohne Phlorhizin) mit 0,5—1,0 Proz. Glykose (identifiziert durch das Osazon). Der Zucker konnte nicht von der Spaltung des Phlorhizins herrühren; denn seine Menge belief sich auf das 75fache der im Phlorhizin enthaltenen. An lebenden Tieren bewirkte intravenös injiziertes Phlorhizin Glykosurie auch nach vorheriger Exstirpation von Darm, Leber, Pankreas und Milz. Es scheint sonach, daß bei Gegenwart von Phlorhizin im Protoplasma der Nierenzellen diese zunächst aus einem Glykoproteid locker gebundenen Zucker abspalten; ist der Vorrat hiervon im Nierenparenchym und im Blute erschöpft, so werden fester gefügte Proteinstoffe des Blutes unter Zuckerbildung zersetzt und in diesem Stadium findet man auch den Stickstoffumsatz vermehrt (Pavy, Brodie, Siau). Es liegt nahe, hier an katalytische Vorgänge innerhalb der Nierenepithelien zu denken; denn die Zuckerbildung hört auf, sobald das Phlorhizin, das offenbar bei dem Prozeß zum größten Teil unverändert bleibt, aus der Niere verschwunden ist.

Die Glykosurien nach Vergiftungen mit Sublimat (Schröder und Graf⁴⁰⁷),

Chromsäureverbindungen (Kóssa⁴⁰⁸) und Uransalzen (Lépine⁴⁰⁹) verlaufen ohne Hyperglykämie, sind also wahrscheinlich ebenfalls nephrogen.

Da Asphyxie Hyperglykämie und Glykosurie bedingt (Araki⁴¹⁰), ist es nicht unwahrscheinlich, daß bei Vergiftungen, die mit Dyspnoe oder Störung der Gewebeatmung verbunden sind, die Glykosurie dem Sauerstoffmangel und nicht einer spezifischen Giftwirkung ihre Entstehung verdankt. Die Glykosurie der Äthernarkose kann man, wie Seelig⁴¹¹) mitteilt, durch intravenöse Infusion von Sauerstoff verhindern. Gleiches gilt nach Underhill⁴¹²) für die Zuckerausscheidung nach Vergiftung mit Piperidin, aber nicht für die Adrenalinglykosurie.

6. Stoffwechselwirkungen.

Es ist allbekannt, daß Störungen der Atmung, der Blutzirkulation, der Verdauung und der Muskeltätigkeit den Gesamtstoffwechsel beeinflussen. Da die meisten Vergiftungen mit solchen Störungen einhergehen, ist die Entscheidung der Frage, ob ein Gift den Stoffumsatz direkt durch Reaktion mit dem Protoplasma der Gewebelemente modifiziert, häufig mit großen Schwierigkeiten verbunden. Aber auch die angedeuteten indirekten, physiologisch erklärlichen oder vorauszusehenden Stoffwechselwirkungen bieten vom Standpunkt der allgemeinen Toxikologie Interesse; sie lehren, wie empfindlich die elementaren Stätten des Stoffumsatzes auch auf scheinbar geringfügige Änderungen ihrer Ernährungsbedingungen und der Sauerstoffversorgung reagieren; sie enthüllen uns mancherlei Analogien der Wirkung des Sauerstoffmangels mit den Wirkungen von Giften — und lassen uns umgekehrt die Erstickung einer Zelle, eines Organs oder eines Organismus als einfachsten Typus einer Autointoxikation erscheinen.

Wir können hier aus dem sehr umfangreichen Material experimenteller und klinischer Beobachtungen in kürzester Fassung nur einige der wichtigsten Fälle hervorheben, die als typische Beispiele toxischer Stoffwechselwirkungen dienen können. Wir wollen als solche zuerst die Vergiftungen mit Blausäure und Phosphor ins Auge fassen.

Claude Bernard sah zuerst, daß das Venenblut mit Blausäure vergifteter Tiere zeitweilig arteriell (hellrot) gefärbt ist. Geppert⁴¹³) zeigte später, daß Sauerstoffverbrauch und Kohlensäurebildung bei Warmblütern durch Blausäure gegen die Norm beträchtlich vermindert werden. Nur im Beginn der Wirkung und rasch vorübergehend nimmt der Sauerstoffkonsum etwas zu, auf der Höhe der Wirkung ist er trotz Vermehrung der Atemgröße und der Muskelkrämpfe subnormal. In gleichem Sinne ändert sich die Kohlensäurebildung. Die Analyse der Blutgase ergibt, daß der Kohlensäuregehalt des arteriellen und venösen Blutes, zum Teil wahrscheinlich infolge von Alkali-entziehung durch abnorme Säurebildung, abnimmt. Sauerstoffverbrauch und Kohlensäurebildung sinken infolge von Hemmung der Oxydation in den Geweben, die nicht mehr fähig sind, den Sauerstoff zu binden; mag man diese elementare Wirkung der Blausäure als Hemmung katalytischer Prozesse auffassen oder nicht, im Effekt ist sie gleichbedeutend mit der Verlangsamung oder Aufhebung der Lebensvorgänge im Protoplasma.

Die Blausäurevergiftung verläuft infolge der besonderen Empfindlichkeit der lebenswichtigen medullären Zentra für das Gift beim Warmblüter rasch und unter vorherrschend nervösen Erscheinungen. Eine solche Selektion tritt beim Phosphor nicht hervor; seine Wirkung ist protrahiert. Schmiede-

berg nennt ihn ein „fast reines Stoffwechselgift“. Bauer⁴¹⁴) konstatierte an einem hungernden Hunde während der Vergiftung mit Phosphor Abnahme der Kohlensäurebildung (13,5:5,04) und des Sauerstoffverbrauchs (11,3:4,5); mit bedeutendem Verlust des Körpergewichtes (9,0:5,8), Athanasiu⁴¹⁵) dagegen bei Fröschen Ansteigen des Sauerstoffkonsums und der Kohlensäureproduktion. Besonderes Interesse beanspruchen hier aber die Änderungen des Stickstoffumsatzes, bezüglich deren die Phosphorintoxikation als Typus und zugleich als Extrem analoger Wirkungen vieler anderer Gifte gelten kann; nach den übereinstimmenden Befunden zahlreicher Beobachter (vgl. Literatur hierüber bei Weber⁴¹⁶)) ist die Stickstoffausscheidung durch den Harn in hohem Grade gesteigert; außer den normalen Stickstoffverbindungen finden sich, je nach der Tierspezies, mehr oder weniger reichliche Mengen von Ammonsalzen, als abnorme Bestandteile zuweilen Leucin, Tyrosin, Peptone und Eiweißkörper. Die von Hans Meyer⁴¹⁷) an Kaninchen nachgewiesene Abnahme der Blutkohlensäure beruht zum Teil auf Alkalienentziehung durch saure Stoffwechselprodukte. Fleischmilchsäure ist schon von Schultzen und Ries⁴¹⁸) als abnormer Harnbestandteil bei der Phosphorvergiftung gefunden worden.

Nach den pathologisch-anatomischen Befunden der Vergiftung erscheinen die abnormen Vorgänge im Parenchym der großen Drüsen und des Muskelsystems am deutlichsten ausgeprägt. Besonders in der Leber finden sich die histologischen Merkmale der Nekrobiose der Zellen. Den abnormen Fettgehalt der Leber (20—70 %!) und anderer Organe hat man lange für ein untrügliches Zeichen der fettigen Degeneration des Zellprotoplasmas angesehen. Seit Lebedeff⁴¹⁹) stehen mit Pflüger und Athanasiu die meisten Autoren auf einem anderen Standpunkt und nehmen an, daß das Fett in den Zellen nicht autochthon als Produkt des Protoplasmazerfalls entsteht, sondern durch Wanderung aus anderen Fettdepots in die Leberzellen gelangt. Rosenfeld⁴²⁰) konnte einerseits bei durch längeren Hunger möglichst entfetteten Hühnern und Hunden keine Phosphorfettleber mehr erzeugen, andererseits fand er in den Lebern zuerst durch Hunger entfetteter, hierauf mit Hammelfett gefütterter Hunde, als sie nach einer zweiten Hungerperiode mit Phosphor vergiftet wurden, wie schon früher Lebedeff, nicht Hundefett, sondern Hammelfett. Auch die Verfettung des Herzmuskels scheint nach den Versuchen von Leick und Winckler⁴²¹) von eingewandertem Fett herzuführen.

Bei der Phosphorvergiftung trifft Fettleber mit Glykogenschwund zusammen. Man findet indessen in der Leber und im Blute noch Zucker und außerdem noch ansehnliche Glykogenbestände in den Muskeln (Rosenbaum⁴²²). Für die Annahme gesteigerten Kohlehydratverbrauchs fehlt es an sicheren Anhaltspunkten. Wahrscheinlich hat die durch das Gift geschädigte Leber die Fähigkeit der Glykogensynthese verloren. Auch die Hippur-säuresynthese in der überlebenden Niere wird durch Phosphor gehemmt (Hauser⁴²³)).

Die Gesamtheit der Erscheinungen pflegt man auf Hemmung der Oxydationen und Steigerung des Zerfalls von Körpereiweiß zurückzuführen, wobei die Produkte des Abbaus teils in den normalen, teils in niedrigeren Oxydationsstufen in den Ausscheidungen erscheinen. Schmiedeberg stellt der Hemmung von Synthesen die Zunahme hydrolytischer Spaltungen gegenüber. Im Gesamteffekt überwiegt — man braucht nur den rapiden Schwund des Körpergewichtes zu beachten — die destruktive Wirkung des Giftes, die

durch die bisherigen Beobachtungen und Untersuchungen noch keine ausreichende Erklärung findet.

Den Stoffwechselwirkungen der Phosphorvergiftung sind in mancher Hinsicht ähnlich die durch die Verbindungen des Arsen, Antimon und der Schwermetalle verursachten Veränderungen des Stoffumsatzes. Auch bei diesen Intoxikationen findet man den Kohlensäuregehalt des Blutes um 50–80 $\frac{0}{10}$ vermindert (Hans Meyer und Williams⁴²⁴). Bei der Arsenikvergiftung konnte Morishima⁴²⁵ Vermehrung des Fleischmilchsäuregehalts nicht nur im Blute, sondern auch in den Geweben (Leber, Niere, Darmkanal) nachweisen. Verfettungen der Organe sind bei diesen Vergiftungen gleichfalls häufige Befunde. Glykogen und Zuckerschwund aus Blut und Leber erfolgt bei der Arsenikwirkung viel rascher und vollständiger als nach Phosphor. Bei den bedeutenden Kreislaufstörungen des akuten Arsenicismus, den ausgehenden Blutstauungen in den Bauchorganen liegt der Zusammenhang der Stoffwechselanomalien mit ungenügender Sauerstoffversorgung der Gewebe sehr nahe.

Von der Wirkung der Narkotica könnte man a priori Herabsetzung des Gesamtstoffwechsels erwarten. Für Amylenhydrat (Harnack u. H. Meyer⁴²⁶) und Veronal (Trautmann) trifft dies hinsichtlich des Stickstoffumsatzes zu, wahrscheinlich auch für die geringeren und mittleren Grade der Wirkung der übrigen Narkotica. Nach langer dauernder Chloroformnarkose wurde von Kast u. Mester⁴²⁷ starke Zunahme des „neutralen Schwefels“ im menschlichen Harn neben gesteigerter Harnacidität nachgewiesen und danach auf vermehrte Stickstoffausfuhr infolge gesteigerten Zerfalls von Körpereiweiß geschlossen. Weitere experimentelle Arbeiten stellten die Zunahme der Stickstoffausscheidung durch Narkotica, besonders auch durch Chloralhydrat auch bei Tieren fest.

Nachdem schon Nothnagel⁴²⁸, später Unger⁴²⁹ und Straßmann⁴³⁰ nach Chloroformnarkose starke Verfettungen der Leber und des Herzmuskels gefunden hatten, schien es nahe zu liegen, degenerative Vorgänge in den Organen als Ursache der vermehrten Stickstoffausscheidung zu betrachten. Indessen lehren die Versuche Hensens⁴³¹, daß die durch Chloroform bewirkte Fettleber der vollkommenen Rückbildung fähig ist und keine dauernden Gewebsschädigungen hinterläßt.

Von Stoffen der aromatischen Reihe steigern Benzoësäure, Salicylsäure und ihre Verbindungen den Stickstoffumsatz bei Menschen und Tieren, Salicylsäure in höherem Grade als Benzoësäure (Salkowski⁴³², Kumagawa⁴³³); nach Salicylpräparaten nimmt beim Menschen besonders die Harnsäureausscheidung zu. Stokvis⁴³⁴ scheint schon nach therapeutischen Gaben Vermehrung des Harnstoffs beobachtet zu haben. Die übrigen künstlichen Antipyretica beeinflussen den Stickstoffumsatz in geringerem Grade; Kumagawa konnte erst nach sehr großen Dosen Acetanilid bei Hunden Zunahme beobachten, Antipyrin wirkte weder vermehrend noch vermindernd. Chinin beschränkt den Stickstoffumsatz, sowohl beim gesunden Menschen (Prior⁴³⁵) als auch beim Hunde (Kumagawa) und zwar sowohl die Ausscheidung des Harnstoffs als auch die der Harnsäure. Bei Fieberkranken setzen auch andere Antipyretica (Phenacetin, Lactophenin, Pyramidon etc.) die Stickstoffabgabe herab, am ausgiebigsten aber Chinin. Nach dem Abklingen der Wirkung erreicht der Umsatz höhere Werte als vorher; bei länger fortgesetzter

Anwendung wird die Wirkung immer schwächer und bleibt zuletzt ganz aus (Deucher⁴³⁶)).

Die rätselhafte Stoffwechselwirkung der Schilddrüsensubstanz äußert sich bei Menschen und bei Tieren in bedeutender Zunahme der Stickstoffausscheidung, des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäurebildung. (Lit. hierüber bei Roos⁴³⁷), Treupel⁴³⁸) und Jacquet⁴³⁹)).

Durch die peripher lähmende Wirkung des Curare wird die Übertragung von Erregungen auf die Skelettmuskeln unmöglich gemacht. Die für die Methodik der Stoffwechseluntersuchungen wichtige Frage, wie sich die Stoffwechselvorgänge im Zustande der Curarelähmung, also bei vollständiger Muskelruhe gestalten, ist von O. Frank und v. Gebhard⁴⁴⁰) experimentell dahin entschieden worden, daß sie mit großer Konstanz verlaufen und daß der Umfang der Zersetzungen im Hungerzustand gemessen an der Kohlensäure und Stickstoffausscheidung fast gleich dem normalen ist.

Den toxischen Stoffwechselwirkungen kann auch die resorptive Säurewirkung angereicht werden, deren Wesen man besonders durch die Untersuchungen Walters⁴⁴¹) kennen gelernt hat. Freie Säuren ohne spezifische Giftwirkung, mit Vermeidung störender örtlicher Wirkungen dem Organismus des Warmblüters einverleibt, werden durch basische Körperbestandteile neutralisiert und als Salze im Harn ausgeschieden, insoweit sie nicht, wie viele organische Säuren der Oxydation im Stoffwechsel verfallen. Die Vorgänge der Resorption und Neutralisation sind in ihren einzelnen Phasen unbekannt; wir wissen aber, daß im Organismus des Kaninchens vorwiegend fixe Alkalien, in dem der Karnivoren und des Menschen Ammoniak mit den dargereichten Säuren verbunden im Harn erscheinen. Die Einbuße, die das Blut und die Gewebe des Kaninchens an Alkali erleiden müssen, gibt bei diesem Tiere der resorptiven Säurewirkung den Charakter einer schweren Vergiftung, der es unter Dyspnoe und Schwächeerscheinungen erliegt, sobald es pro Kilogramm Körpergewicht mehr als 0,8 g Salzsäure empfangen hat. Der Organismus des Hundes kann viel größere Säuremengen dadurch unschädlich machen, daß er sie durch das im intermediären Stoffwechsel entstandene Ammoniak neutralisiert und als Ammonsalz im Harn ausscheidet.

Der Neutralisationsvorgang beim Kaninchen bedingt Verarmung des Blutes an Natriumbikarbonat und mindert hierdurch die Fähigkeit des Blutes, Kohlensäure aufzunehmen. Der Gehalt des Blutes daran sinkt auf abnorm niedrige Werte (in minimo 2 %). Durch künstliche Zufuhr von Natriumkarbonat können aber schon moribunde Tiere am Leben erhalten und wiederhergestellt werden. Walter sieht die Ursache des Todes in der Unfähigkeit des Blutes, das seinen normalen Sauerstoffgehalt aufweist, die in den Geweben entstandene Kohlensäure aufzunehmen. Loewi u. Münzer⁴⁴²) konstatieren demgegenüber, daß das moribunden Tieren entnommene Blut beim Schütteln mit Kohlensäureluftgemischen, deren Kohlensäurespannung die in dyspnoischen Geweben nicht erheblich übertrifft, zwar bedeutend weniger als normales Blut, aber doch immer noch beträchtliche Kohlensäuremengen zu binden imstande sei; es müßten also die Gewebe auch an Fähigkeit verloren haben, Sauerstoff aufzunehmen und Kohlensäure zu bilden.

Als ein zur Zeit noch vereinzelt dastehender Fall soll zum Schluß noch das Verhalten der Bromide im Stoffwechsel erwähnt werden. Nach länger fortgesetzter Zufuhr eines Bromsalzes tritt das Brom substituierend in den Warmblüterorganismus ein, indem es, anscheinend nach Maßgabe der in den

Organen und Körperflüssigkeiten enthaltenen Chlormengen einen Teil der letzteren verdrängt. Auch im Magensaft wird Chlorwasserstoffsäure teilweise durch Bromwasserstoffsäure ersetzt. Nach Unterbrechung der Bromzufuhr verschwindet das Brom auffallend langsam wieder aus dem Körper (Nencki u. Schoumow-Simanowsky⁴⁴³), Laudenheimer⁴⁴⁴).

Literatur.

- 1) **Overton, E.**, Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Gesellsch. Zürich. **XLIV**, 106. — Zeitschrift f. physikal. Chemie. **XXII**, 189. — Studien über die Narkose. Jena 1901.
- 2) **Gryns**, Pflügers Arch. **LXIII**, 103.
- 3) **Hedin**, Pflügers Arch. **LXVIII**, 81, 334.
- 4) **Overton**, Pflügers Arch. **XCII**, 346; **CV**, 176.
- 5) **Pfeffer**, Pflanzenphysiologie. II. Aufl. Leipzig 1904. **II**, 342.
- 6) **Overton**, Pflügers Arch. **CV**, 176.
- 7) **Straub** nach Mitteilung noch nicht publizierter Beobachtungen.
- 8) **Lovett**, Journ. of Physiolog. **IX**, 99.
- 9) **Straub**, Archiv. di Fisiolog. **I**, 55.
- 10) **Ehrlich**, Festschr. f. v. Leyden. **I**, 645.
- 11) **Pfeffer**, Pflanzenphysiologie. II. Aufl. **II**, 333.
- 12) **Spiro**, Über physikalische und physiologische Selektion. Straßburg 1897.
- 13) **Czapek**, Biochemie der Pflanzen. Jena 1905. **II**, 882.
- 14) **Meyer, Hans**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **XLII**, 109; **XLVI**, 338; **XLVII**, 431.
- 15) **Voit, E.**, Zeitschr. f. Biologie. **XLVI**, 153.
- 16) **Juckuff**, Arch. f. experim. Path. u. Pharmakolog. 1895. Supplement.
- 17) **Cloetta**, Arch. f. experim. Path. u. Pharmakolog. **LIV**, 196.
- 18) **Faust**, Arch. f. experim. Path. und Pharmakolog. **XLIV**, 214.
- 19) **Cloetta**, Arch. f. experim. Path. u. Pharmakolog. **L**, 453.
- 20) **Fränkel**, Arch. f. experim. Path. u. Pharmakolog. **LI**, 84.
- 21) **Paul u. Krönig**, Zeitschr. f. physikal. Chemie. **XXI**, 413 und Zeitschr. f. Hygien. u. Infektionskrankh. **XXV**, 1895.
- 22) **Dreser**, Arch. f. experim. Path. u. Pharmakolog. **XXXII**, 456.
- 23) **Bock**, Arch. f. experim. Path. u. Pharmakolog. **LII**, 1.
- 24) **Schmiedeberg**, Grundriß der Pharmakologie. IV. Aufl. Leipzig 1902. S. 339.
- 25) **Grützner**, Pflügers Archiv. **LIII**, 83.
- 26) **Weinland**, Pflügers Archiv. **LVIII**, 105.
- 27) **Blumenthal**, Pflügers Arch. **LXII**.
- 28) **Loew, Oskar**, Ein natürliches System der Giftwirkungen. München 1893.
- 29) **Marmé**, Götting. gelehrte Nachricht. 1889. 125.
- 30) **Stockmann**, Journ. of Anat. and Physiol. **XXI**, 46.
- 31) **Müller, Franz**, Verhandlg. des Kongresses f. innere Mediz. 1904. 404.
- 32) **Cash u. Dunstan**, Philosoph. Transact. **CXC**, 259.
- 33) **Fränkel**, Die Arzneimittelsynthese. II. Aufl. Berlin, Springer 1906.
- 34) **Poulssohn**, Arch. f. experim. Path. u. Pharmakolog. **XXVII**, 301.
- 35) **Mayor**, Bericht der deutsch. chem. Gesellsch. **XXXVII**, 1234.
- 36) **Cushny**, Journ. of Physiolog. **XXXII**, 501.
- 37) — und **Peebles**, Journ. of Physiolog. **XXX**, 176.
- 38) **Busscher**, Berl. klin. Wochenschr. 1880. 338.
- 39) **Czapek**, Biochemie der Pflanzen. **II**, 259.
- 40) **Kobert**, Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen. Stuttgart 1904.
- 41) **Schmiedeberg**, Arch. f. experim. Path. u. Pharmakolog. **XVI**, 149.
- 42) **Martin**, Proceed. Roy. Societ. **XLII**, 331; **XLVI**, 100.
- 43) **Kobert und Stillmarck**, Arbeiten aus dem pharmakolog. Institut zu Dorpat. **III**.
- 44) **Elfstrand**, Über giftige Eiweiße. Upsala 1899.
- 45) **Power**, Pharmak. Journ. and Transact. 1901. 258.
- 46) **Kobert**, St. Petersburg. mediz. Wochenschr. 1891. 51 u. 52.

- 47) **Harmsen**, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacolog. **L**, 361.
- 48) **Dunbar**, Berl. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 24 u. 28.
- 49) **Hausmann**, Hofmeisters Beiträge z. chem. Physiol. **II**, 134.
- 50) **Jacoby**, Hofmeisters Beiträge. **I**, 51 u. **II**, 535.
- 51) **Ehrlich**, Deutsche med. Wochenschr. 1891. Nr. 44.
- 52) **Faust**, Die tierischen Gifte. Braunschweig 1906.
- 53) — Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacolog. **XLI**, 229; **XLIII**, 84.
- 54) — ebenda. **XLVII**, 278.
- 55) **Takahashi** und **Inoko**, Zeitschr. d. med. Fakult. in Tokio. Heft 8. 14.
- 56) **Meyer, Hans**, Monatsh. f. Chemie. **XVII**, 287; **XVIII**, 393.
- 57) **Kyes Preston**, Berl. klin. Wochenschr. 1902. 956.
- 58) — ebenda. 1902. 886. 918.
- 59) **Flexner** und **Noguchi**, zit. nach Jahresber. f. Tierchemie. **XXXIII**, 1156.
- 60) **Calmette**, Compt. rend. **CXXXVIII**, 1079.
- 61) **Schmiedeberg**, Med. Zentralbl. 1868. 114.
- 62) **Selmi**, Sulle ptomaine ad alkaloidi cadaverici. Bologna 1878.
- 63) **Brieger**, Über Ptomaine. Heft 1—3. Berlin 1885—1886.
- 64) **Levy, E.**, Arch. f. experim. Path. und Pharm. **XXXIV**, 342.
- 65) **Faust**, Arch. f. exper. Path. und Pharm. **LI**, 248.
- 66) **van Ermengem**, Zentralbl. f. Bakteriolog. **XIX**, 442; **XX**, 23 u. Zeitschr. f. Hygiene. **XXVI**, 1.
- 67) **Kunkel A.**, Handbuch der Toxikologie. **II**, 1021.
- 68) **Senator**, Berl. klin. Wochenschr. 1884. Nr. 24.
- 69) **Lubarsch u. Ostertag**, Ergebnisse der Pathologie.
- 70) **Albu**, Über die Autointoxikationen des Intestinaltractus. Berlin 1895.
- 71) **Ewald**, Berl. klin. Wochenschr. 1900. 133, 166.
- 72) **Magnus-Alsleben**, Hofmeisters Beiträge zur chem. Phys. **VI**, 503.
- 73) **Lesser, A.**, Virchows Arch. **LXXXIII**, 203.
- 74) **Korentschewsky**, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **XLIX**, 14.
- 75) **Friedheim**, Verhandlg. des IV. deutschen dermatol. Kongresses. (Sep.-Abdr.)
- 76) **v. Schertel**, Inaug.-Dissert. Würzburg 1900 (unter Kunkel).
- 77) **Du Mesnil**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **L**, 101; **LI**, 526; **LII**, 47.
- 78) **Röhrig**, Die Physiologie der Haut. Berlin 1876.
- 79) **Hüfner**, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. **IV**, 378.
- 80) **Vogel**, Virchows Arch. **CLVI**, 566.
- 81) **Winternitz**, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacol. **XXVIII**, 406.
- 82) **Parisot**, Compt. rend. **LVII**, 327.
- 83) **Linossier u. Lanois**, Compt. rend. de la societ. d. Biolog. **XLVI**, 108; **XLVIII**, 318.
- 84) **v. Sobieranski**, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **XXXI**, 329.
- 85) **Juckuff**, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **XXXII**, 124.
- 86) **Lehmann**, Arch. f. Hygiene. **XVII**, 324.
- 87) **Magnus**, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. **XLVIII**, 104.
- 88) **Meyer, H. u. Steinfeld**, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **XX**, 40.
- 89) **Hochhaus u. Quincke**, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **XXXVII**, 159.
- 90) **Cloetta**, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. **XLIV**, 363.
- 91) **Hoeber**, Pflügers Arch. **LXXXVI**, 199.
- 92) **Tappeiner**, Zeitschr. f. Biolog. **XVI**, 497.
- 93) **Brandl**, Zeitschr. f. Biolog. **XXIX**, 277.
- 94) **Meltzer**, Journ. of experim. Medic. I und Americ. Journ. of the medic. Sciences. 1899. Novbr. Sep.-Abdr.
- 95) **Hald Tetens**, Arch. f. experim. Path. und Pharmacol. **LIII**, 227.
- 96) **Heymans**, Bullet. de l'Acad. roy. de méd. Belgique. 25. Novbr. 1898. Sep.-Abdr.
- 97) **Heymans u. Masoin**, Arch. internat. de Pharmacodyn. **VIII**, 1.
- 98) **Decroly u. Ronsse**, Arch. internat. de Pharmacodyn. **III**, 61 u. **VI**, 211.
- 99) **Morishima**, Arch. internat. de Pharmacodyn. **VII**, 65.
- 100) **Masoin**, Arch. internat. de Pharmacodyn. **XI**, 464.
- 101) **Dybkowski**, Hoppe-Seyler, Mediz. chem. Untersuch. **I**, 49.
- 102) **Meyer, Hans**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XIV**, 313.
- 103) **Heffter**, Pflügers Arch. **XXXVIII**, 476.
- 104) **Presch**, Virchows Arch. **CXIX**, 148.

- 105) **Pfeifer**, Archiv f. exp. Path. u. Pharmacolog. **XXVII**, 261.
- 106) **Rabuteau**, Gaz. méd. de Paris. 1869. 419.
- 107) **Gaglio**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXII**, 246.
- 108) **Pohl**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXVII**, 413.
- 109) **Hildebrandt**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. **XXXV**, 141.
- 110) **Pohl**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXI**, 281.
- 111) **Schwarz**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XL**, 168.
- 112) **Heffter**, Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn. II. Teil. Ergebnisse der Physiol. 4. Jahrg. 183.
- 113) **Cohn**, Zeitschr. f. Physiol. Chem. **XVII**, 274.
- 114) **Knoop**, Hofmeisters Beiträge z. chem. Physiol. **VI**, 155.
- 115) **Naunyn** u. **Schultzen**, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1867. 349.
- 116) **Nencki** u. **Sieber**, Pflügers Arch. **XXXI**, 319.
- 117) — u. **Lesnik**, Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch. **XIX**, 34.
- 118) **Bergell** u. **Pschorr**, Zeitschr. f. physiol. Chem. **XXXVIII**, 16.
- 119) **Nencki**, L., Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **I**, 420.
- 120) **Jacobsen**, Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch. **XII**, 1512.
- 121) **Schmiedeberg**, Archiv f. exp. Path. u. Pharmacol. **XIV**, 286. 306.
- 122) **Baumann** u. **Preusse**, Zeitschr. f. Physiol. Chem. **III**, 156.
- 123) **Jaffé**, Zeitschr. f. physiol. Chem. **XII**, 295.
- 124) **Siebert**, Inaug.-Dissert. Königsberg 1901.
- 125) **Wöhler** u. **Frerichs**, Liebig. Annalen. **LXV**, 335.
- 126) **Marmé**, Götting. gelehrt. Nachr. 1878. 229. 373.
- 127) **Jacobj**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXVII**, 119.
- 128) **Hahn**, **Massen**, **Nencki**, **Pawlow**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacolog. **XXXII**, 161.
- 129) **Baumann**, u. **Preusse**, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **XII**, 806.
- 130) **Jaffé**, Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch. **XII**. 1092.
- 131) **Jaffé** u. **Cohn**, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **XX**, 2311.
- 132) **Cohn**, R., Zeitschr. f. physiolog. Chemie. **XVIII**, 132.
- 133) **Schmiedeberg** u. **Hans Meyer**, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. **III**, 422.
- 134) **E. Fischer** u. **Piloty**, Bericht d. deutsch. chem. Gesellschaft. **XXIV**, 522.
- 135) **Hildebrandt**, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **XXXVI**, 441.
- 136) **v. Mering** u. **Thierfelder**, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **XI**, 512.
- 137) **Neuberg**, Ergebnisse der Physiologie. III. Jahrg. 1. Abtlg. 373.
- 138) **Hildebrandt**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. **XLIII**. 249.
- 139) **Baumann**, Pflügers Arch. **XIII**, 285.
- 140) — u. **Herter**, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. **I**, 264.
- 141) **Tauber**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXVI**, 197.
- 142) **Baumann**, Zeitschr. f. physiol. Chem. **VIII**, 190.
- 143) **Eliasow**, Inaug.-Dissert. Königsberg 1882.
- 144) **Stolnikow**, Zeitschr. f. physiol. Chem. **VIII**, 235.
- 145) **Cohn**, R., Zeitschr. f. physiol. Chem. **XVIII**, 112.
- 146) **Jaffé** u. **R. Cohn**, Bericht. d. deutsch. chem. Gesellsch. **XX**, 2311.
- 147) — ebenda. **X**, 1925.
- 148) — ebenda. **XXI**, 3458.
- 149) **Schmiedeberg** u. **Bunge**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **VI**, 233.
- 150) **Salomon**, Zeitschr. f. physiol. Chem. **III**, 395.
- 151) **Stokvis** u. **van der Velde**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XVII**, 189.
- 152) **Wiener**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XL**, 313.
- 153) **Cohn**, R., Arch. f. exp. Path. u. Pharmacolog. **XLVIII**, 177 und Festschrift für M. Jaffé. 321.
- 154) **Wiechowsky**, Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiolog. **VII**, 204.
- 155) **His**, W., Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXII**, 253.
- 156) **Oechsner de Coninck**, Compt. rend. Soc. de Biolog. **XXXIX**, 753; **XL**, 376.
- 157) **Hofmeister**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXIII**, 198.
- 158) **Pohl**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **LI**, 341.
- 159) **Lange**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXIV**, 247.
- 160) **Pascheles**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXIV**, 281.
- 161) **Hunt**, **Reid**, Arch. internat. de Pharmacodyn. **XII**, 247.
- 162) **Heymans** u. **Masoin**, Arch. internat. de Pharmacodyn. **III**, 77 u. 359.

- 163) **Lange**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXVI**, 75.
- 164) **Meurice**, Arch. internat. de Pharmacodyn. **VII**, 11.
- 165) **Jaffé u. Hilbert**, Zeitschr. f. physiol. Chem. **XII**, 295.
- 166) **Linossier u. Lanois**, Compt. rend. d. l. Sociét. d. Biolog. **XLVIII**, 318.
- 167) **Grisson**, Inaug.-Dissert. Rostock 1887.
- 168) **Wiechowski**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLVI**, 155.
- 169) **Albanese**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXV**, 449.
- 170) **Krüger**, Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch. **XXXII**, 2677.
- 171) **Krüger u. Schmidt**, Zeitschr. f. physiol. Chem. **XXXII**, 104; **XXXVI**, 1.
- 172) **Gerschun, Kobert**, Arbeiten des pharmakolog. Instituts Dorpat. **X**, 154.
- 173) **Tappeiner u. Brandl**, Zeitschr. f. Biolog. **X**, 518.
- 174) **Heffter**, Ergebnisse der Physiologie. **II**, 121.
- 175) **Lifschitz**, Archiv f. Dermatol. u. Syphil. **LXXV**, 1.
- 176) **Berger**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **LV**, 1.
- 177) **Heffter**, Arch. internat. de Pharmacodyn. **XV**, 399.
- 178) **Brandl**, Arbeiten a. d. kaiserl. Gesundheitsamte. **XIII**, 104.
- 179) **Mann, Dixon**, Brit. med. Journ. 1893. 401.
- 180) **Kobert, R.**, Lehrbuch der Intoxikationen. II. Aufl. **II**, 340.
- 181) **v. Nencki**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXVI**, 400.
- 182) **Bongers**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXV**, 415.
- 183) **Bonanni**, Jahresber. f. Tierchemie. 1904.
- 184) **Tauber**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXII**, 336.
- 185) **Faust**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLIV**, 214.
- 186) **Cloetta**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **L**, 453.
- 187) **Annuschat**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **VII**, 45.
- 188) **Lehmann**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. **VI**, 1.
- 189) **Ellenberger u. Hofmeister**, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilkde. **X**, 216.
- 190) **Diepow**, Inaug.-Dissert. Würzburg 1893.
- 191) **v. Schröder**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XV**, 364.
- 192) **Embden u. Glaessner**, Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. **I**, 328.
- 193) **Lehmann**, Arch. f. Hygiene. **XXVIII**, 291.
- 194) **Ullmann**, Arch. f. Dermatol. u. Syphil. 1893. 220.
- 195) **Slowtsoff**, Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. **I**, 281 u. **II**, 307.
- 196) **v. Vámosy**, Arch. internat. d. Pharmacodyn. **XIII**, 153.
- 197) **Rothberger u. Winterberg**, Arch. internat. d. Pharmacodyn. **XV**, 339.
- 198) **Biltz**, Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch. **XXXVII**, 3138.
- 199) **Lewin, L.**, Deutsch. med. Wochenschr. 1906. 169. 220.
- 200) **Martin, C. J.**, Jahresber. f. Tierchemie 1895. 142.
- 201) **Morawitz**, Arch. f. klin. Mediz. **LXXIX**, 432.
- 202) **Hamburger**, Osmotischer Druck u. Ionenlehre. Wiesbaden 1902. **I**, 202.
- 203) — u. **Lier**, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1902. 492.
- 204) **v. Höeslin**, Hofmeisters Beiträge z. chem. Physiol. **VIII**, 27.
- 205) **Ransom**, Deutsche med. Wochenschr. 1901. 195.
- 206) **Ponfick**, Virchows Arch. **LXII**.
- 207) **Gorodecki u. Stadelmann**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXVII**, 93.
- 208) **Schurig**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLI**, 29.
- 209) **Stadelmann**, Der Ikterus. Stuttgart 1891. 116.
- 210) **Kunkel**, Handbuch der Toxikologie. **I**, 252.
- 211) **Boström**, Deutsches Archiv f. klin. Mediz. **XXXII**, 209.
- 212) **Ponfick**, Virchows Archiv. **LXXXVIII**, 445.
- 213) **Boehm u. Külz**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XIX**, 403.
- 214) — u. **Starcke**, ebenda. **XXXVIII**, 428.
- 215) **Browicz**, Jahresber. f. Tierchem. 1900. 916.
- 216) **Tausig**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXX**, 161.
- 217) **Brauer**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. **XL**, 209.
- 218) **Pilzecker**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. **XLI**, 457.
- 219) **Hüfner**, Journ. f. prakt. Chemie. **XXX**, 68 u. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLVIII**, 87.
- 220) **Gruber**, Arch. f. Hygiene. **I**, 145.
- 221) **Dreser**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXIX**, 119.

- 222) **Dittrich**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXIX**, 247.
- 223) **Hüfner** u. **Otto**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. **VII**, 65.
- 224) — u. **R. Külz**, ebenda. **VII**, 366.
- 225) **v. Zeynek** u. **Hüfner**, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1899. 461 u. 499.
- 226) **Marchand**, Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. **XXII**, 201 u. **XXIII** 273, 347.
- 227) **Ries**, Berl. klin. Wochenschr. 1882. Nr. 52.
- 228) **Limbeck**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXVI**, 39.
- 229) **Salkowski**, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. **XV**, 285.
- 230) **Neubauer**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLIII**, 456.
- 231) **v. Nencki** u. **Sieber**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXIV**, 430.
- 232) **Binz**, Arch. f. mikroskop. Anat. **III**, 383.
- 233) **Werigo**, Annal. de l'Institut. Pasteur 1892.
- 234) **Héricourt** u. **Ch. Richet**, Mémoire de la société Biolog. **XLV**, 187.
- 235) **Maurel**, Compt. rend. de la société. Biolog. **LV**, 578.
- 236) **Hofmeister**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXII**, 306.
- 237) **Winternitz**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXV**, 77 u. **XXXVI**, 212.
- 238) **Richter** u. **Spiro**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXIV**, 289.
- 239) **W. E. Dixon**, A Manual of Pharmacology. London 1906. 96.
- 240) **Nissl**, Allgemeine Zeitschr. f. Psychiatrie. **LIV**, 1.
- 241) **Goldscheider** u. **Flatau**, Normale u. pathol. Anatomie der Nervenzellen. Berlin 1898. S. 55 ff.
- 242) **Köster**, Arch. f. Psychiatrie. **XXXII**. Sep.-Abdr.
- 243) **Birch-Hirschfeld, A.**, v. Graefes Arch. f. Ophthalmol. **LII**, 358 u. **LIII**, 79.
- 244) **Dastre**, Les Anesthésiques. Paris 1890.
- 245) **Bernstein**, Moleschotts Unters. **X**, 280.
- 246) **Mommsen**, Virchows Arch. **LXXXIII**, 243.
- 247) **Knoll**, Wiener akad. Sitzber. **III**. **LXXIV**, 233.
- 248) **Kraepelin**, Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena 1892.
- 249) **Dendrinós**, Pflügers Arch. **LXXXVIII**, 98.
- 250) **Wedensky**, Pflügers Arch. **LXXXII**.
- 251) **Hofmann, J. B.**, Pflügers Arch. **XCIII**, 186.
- 252) **Elfstrand**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLIII**, 435.
- 253) **Boehm**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **VIII**, 68.
- 254) **Baum**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLII**, 119.
- 255) **Witkowski**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **VII**, 247.
- 256) **Harley**, The old vegetable Neurotics. London 1899.
- 257) **Stockmann**, Brit. med. Journ. 1890. 189.
- 258) **Heffter**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXIV**, 65, **XL**, 385.
- 259) **Jolly**, Therap. Monatsschr. 1895. 328.
- 260) **Schneiderlin**, Ärtzl. Mitteilg. aus u. f. Baden 1900. Nr. 10.
- 261) **Dreser**, Pflügers Arch. **LXXII**, 485.
- 262) **Fränkel**, Münch. med. Wochenschr. 1899. 1525.
- 263) **Impens**, Pflügers Arch. **LXXVIII**, 527.
- 264) **Ewald**, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1876. 454.
- 265) **Loewy**, Pflügers Arch. **XLXVII**, 601.
- 266) **Filehne** u. **Kionka**, Pflügers Arch. **LXII**, 201 u. **LXIII**, 234.
- 267) **Winterberg**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLIII**, 400.
- 268) **Boehm** u. **Ewers**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **I**, 385.
- 269) **Nothnagel**, Virch. Arch. **XLIV**.
- 270) **Langendorff**, Nagels Handb. d. Physiologie. **IV**, **I**. 333.
- 271) **Gottlieb**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXX**.
- 272) **Luchsinger**, Pflügers Arch. **XVI**, 310.
- 273) **Harnack**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXVIII**, 421; **XLV**. 272; **IXL**, 157.
- 274) **Heidenhain** u. **Grützner**, Pflügers Arch. **XVI**, 54.
- 275) **Sherrington**, Ergebnisse der Physiol. 4. Jahrg. 846.
- 276) **Meyer, Hermann**, Zeitschr. f. rat. Mediz. **V**.
- 277) **Poulsso**n, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXVII**, 301.
- 278) **Lichtenfels** u. **Fröhlich**, Wien. Sitzungsber. d. math.-naturw. Kl. 1851. 322.
- 279) **Dreser**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXIII**. 251.

- 280) **Filehne**, Pflügers Arch. **LXXXIII**, 369.
- 281) **Tillie**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXVII**, 1.
- 282) **Cl. Bernard**, Leçons sur les effets d. subst. toxiques. Paris 1855.
- 283) **Kölliker**, Virchows Arch. **X**, 1856.
- 284) **Waller, Aug.**, Nach brieflicher Mitteilung an den Verfasser.
- 285) **Garten, S.**, Beiträge zur Physiolog. der marklos. Nerven. Jena 1903. 46.
- 286) **Wiedemann**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **VI**, 216.
- 287) **Schroff**, Wochenbl. d. Zeitschr. d. k. k. Gesellsch. d. Ärzte. Wien. **VI**, 157.
- 288) **Brown, Crum u. Fraser**, Transact. roy. soc. Edingburgh 1869. 560.
- 289) **Pohl**, Arch. internat. de Pharmacodyn. **XIII**, 479.
- 290) **Lindemann**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLI**, 198.
- 291) Zit. bei **Brunton**, Handbuch der Pharmacol. Deutsch von Zechmeister Leipzig 1893. 163.
- 292) **Curci**, Arch. di Farmacol. e Terap. **IV**.
- 293) **Hofmeister**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XVI**, 393.
- 294) **Locke**, Zentralbl. f. Physiol. 1894. 166.
- 295) **Cushing**, Amer. Journ. of Physiol. **VI**, 77.
- 296) **Langley u. Dickinson**, Proc. Roy. Soc. **LXVI**, 423.
- 297) **Langley**, Ergebn. d. Physiol. II. Jahrg. **II**, 818.
- 298) — u. **Dickinson**, Journ. of Physiol. **XI**, 509.
- 299) **Dixon**, Journ. of Physiol. **XXX**, 99.
- 300) **Boehm u. Unterberger**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **II**, 89.
- 301) **Voigt, Hans**, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1898. 399.
- 302) **Popielski**, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1903. 338.
- 303) **Hanau**, Zeitschr. f. Biolog. N. F. **IV**, 159.
- 304) **de Ruiter**, Nederl. Lancet. **III**, 433.
- 305) **Hensen u. Völkers**, Experim. Unters. über den Mechanismus d. Accommodation. Kiel 1868.
- 306) **Heidenhain**, Pflügers Arch. **V**, 40.
- 307) **Luchsinger**, Pflügers Arch. **XV**, 482.
- 308) **Langley**, Journ. of Physiol. **XII**, 375.
- 309) **Heidenhein**, Pflügers Archiv. **X**, 610.
- 310) **Pawlow**, Pflügers Archiv. **XVII**, 555.
- 311) **Gottlieb**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXX**, 261.
- 312) **Launoy**, Compt. rend. Soc. Biolog. **LVI**, 247 u. 579.
- 313) **Braam-Houkgeest**, Pflügers Arch. **VI**, 266.
- 314) **Jacobj**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXIX**, 271.
- 315) **Magnus**, Pflügers Arch. **CVIII**, 1.
- 316) **Schütz**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **XX**, 1.
- 317) **Dixon**, Journ. of Physiol. **XXVIII**, 57.
- 318) **Schulz, Paul**, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1903. Suppl. 1.
- 319) **Magnus**, Pflügers Arch. **CII**, 349.
- 320) **Starling**, Ergebn. d. Physiol. I. Jahrg. **II**, 446.
- 321) **Hagen**, Inaug.-Diss. Straßburg 1890.
- 322) **Langley**, Journ. of Physiol. **XXVII**. 249.
- 323) **Spitzer**, Inaug.-Diss. Breslau 1891.
- 324) **Pohl**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXIV**, 87.
- 325) **Kussmaul u. P. Mayer**, Arch. f. klin. Med. **IX**, 285.
- 326) **Annino**, Arch. ital. klin. Med. 1893.
- 327) **Harnack**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **IX**, 152.
- 328) **Kobert**, Lehrb. d. Intoxikat. (2. Aufl.) **II**, 346.
- 329) — Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXII**, 77.
- 330) **Pick, F.**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLII**, 399.
- 331) **Gottlieb und Magnus**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLIII**, 286; **XLVII**, 135; **XLVIII**, 262.
- 332) **Kurdinowski**, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1904. Sppl. 323.
- 333) **Brodie u. Dixon**, Journ. of Physiol. **XXX**, 476.
- 334) **Langley**, Journ. of Physiol. **XXVII**, 237.
- 335) **Laewen**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **LI**, 415.
- 336) **Paessler u. Romberg**, Verhandlgn. d. Kongresses f. innere Med. 1896. 256.

- 337) Erb, jr., Archiv f. exp. Path. u. Pharmacol. **LIII**, 173.
- 338) Stolz, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **XXXVII**, 4149.
- 339) Loewi u. Hans Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **LIII**, 215.
- 340) Langendorff, Pflügers Arch. **LXI**, 291; **LVI**, 355; **LXX**, 473.
- 341) Hering, H. E., Pflügers Arch. **LXXII**, 163.
- 342) Boock, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLI**, 158.
- 343) Gottlieb u. Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **LI**, 30.
- 344) Harnack u. Witkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XI**, 1.
- 345) Boehme, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **LII**, 346.
- 346) Rohde, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **LIV**, 104.
- 347) Kochmann, Arch. internat. d. Pharmacodyn. **XIII**, 329.
- 348) Dieballa, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXIV**, 137.
- 349) Görz, N., Inaug.-Diss. Dorpat 1873.
- 350) Braun u. Mayer, Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. Wien. **CVIII**.
- 351) Loeb u. Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **L**, 11. Tfl. 1.
- 352) Schmiedeberg, Festschrift f. C. Ludwig 1874.
- 353) Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLV**, 346, 386.
- 354) Meyer, Hans u. Alcock, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1903. 225.
- 355) Truhart, Inaug.-Diss. Dorpat 1869.
- 356) Schmiedeberg, Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. 1870.
- 357) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXIV**, 143.
- 358) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **III**, 46.
- 359) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXVII**, 79.
- 360) Fick u. Boehm, Verhandlgn. der phys. med. Gesellsch. Würzburg 1872.
- 361) Bottazzi, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1901. 377.
- 362) Mastinski u. Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **LI**, 311.
- 363) Garten, Pflügers Arch. **LXXVII**, 485.
- 364) Waller, Soc. de Biolog. Cinquantenaire 1899. 347.
- 365) Schmiedeberg, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **XXXIV**, 2550.
- 366) Honigmann, Arch. f. klin. Chirurg. Heft 58.
- 367) Bennet, Research. into the Antagonism. of Medicines. Edingburgh 1875.
- 368) Husemann, Th., Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **VI**, 335; **IX**, 35; **X**, 101.
- 369) Mosso, U., Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXIII**, 205.
- 370) Bashford, Arch. internat. d. Pharmacodyn. **VIII**, 310.
- 371) Köhler, Th., Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **I**, 136.
- 372) Neufeld, Stud. d. physiol. Instit. Breslau. 3. Heft. 97.
- 373) Hedbom, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLV**, 317.
- 374) Stokvis, Intern. Beitr. z. wissenschaft. Mediz. Festschr. f. Virchow. **III**, 349.
- 375) Buchanan, Journ. of Physiol. **IV**, 198.
- 376) Bottazzi, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1901. 375.
- 377) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.
- 378) Höber, R., Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig 1902.
- 379) Ustimowitsch, Arb. d. physiolog. Anstalt z. Leipzig 1870. 198.
- 380) Gottlieb u. Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLV**, 223.
- 381) Grützner, Pflügers Arch. **XI**, 383.
- 382) v. Schröder, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XX**, 39; **XXIV**, 85.
- 383) Schwarz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLIII**, 1.
- 384) Gryns, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1893. Suppl.
- 385) Thompson, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1894. 117.
- 386) Wälti, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXVI**, 411.
- 387) Loewi, Alcock, Fletcher u. Henderson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **LIII**, 15.
- 388) Eliaschoff, Virchows Arch. **XCIV**, 323.
- 389) Langhans-Mürset, Archiv f. exp. Path. u. Pharmacol. **XIX**, 310.
- 390) Luthje, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **LXXIV**, 163.
- 391) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **LVIII**, 223.
- 392) Galeotti, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1902. 200.
- 393) Weber, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLV**, 1.
- 394) Lévy, Deutsches Arch. f. klin. Med. **LXXXI**, 395.
- 395) Lépine, Arch. de méd. expérim. **XV**, 129.
- 396) Brown, O. H., Amer. Journ. of Physiol. **X**, 378.

- 397) **Fischer, M. H.**, Univ. of Chicago. Publ. Physiol. **I**, 378.
- 398) **Jacobj**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXV**, 213.
- 399) **Ruschhaupt**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLIV**, 127.
- 400) **Naunyn**, Der Diabetes, in Nothnagel: Spez. Path. u. Ther. **VII. VI.** 28.
- 401) **Luzzato**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **LII**, 95.
- 402) **Paton-Noël**, Journ. of Physiol. **XXIX**, 286.
- 403) **Senff**, Inaug.-Diss. Dorpat 1859.
- 404) **Straub**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXVIII**, 139.
- 405) **Morishima**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLII**, 28.
- 406) **Pavy, Brodie u. Siau**, Journ. of Physiol. **XXIX**, 467.
- 407) **Schröder**, Diss. Würzburg 1893 u. **Graf**, Diss. Würzburg 1895.
- 408) **Kossa**, Pflügers Arch. **LXXX**, 627.
- 409) **Lépine**, Rev. de médic. 1904. 1.
- 410) **Araki**, Zeitschr. f. physiol. Chem. **XV**, 335.
- 411) **Seelig**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **LII**, 481.
- 412) **Underhill**, Journ. of biolog. Chem. **I**, 129.
- 413) **Geppert**, Über das Wesen der Blausäurevergiftung. Berlin 1889.
- 414) **Bauer**, Zeitschr. f. Biolog. **VII**, 63.
- 415) **Athanasiu**, Pflügers Arch. **LXXIV**, 511.
- 416) **Weber**, Ergebn. d. Physiol. III. Jahrg. **I**, 233.
- 417) **Meyer, Hans**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XIV**, 313.
- 418) **Schultzen u. Ries**, Charité-Annalen. **XV**, 1.
- 419) **Lebedeff**, Pflügers Arch. **XXXI**, 11.
- 420) **Rosenfeld**, Ergebn. d. Physiol. III. Jahrg. **I**, 64.
- 421) **Leick u. Winckler**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXVIII**, 163.
- 422) **Rosenbaum**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XV**, 450.
- 423) **Hauser**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXVI**, 165.
- 424) **Meyer, Hans u. Williams**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XIII**, 70.
- 425) **Morishima**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLIII**, 217.
- 426) **Harnack u. H. Meyer**, Zeitschr. f. klin. Med. **XXIV**, 374.
- 427) **Kast u. Mester**, Zeitschr. f. klin. Med. **XVIII**, 469.
- 428) **Nothnagel**, Berl. klin. Wochenschr. 1856. 32.
- 429) **Unger**, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **XLVII**.
- 430) **Strassmann**, Virchows Arch. **CXV**, 1.
- 431) **Hensen**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XLII**, 49.
- 432) **Salkowski**, Virchows Arch. **LXXVIII**. 530.
- 433) **Kumagawa**, Virchows Arch. **CXIII**, 134.
- 434) **Stokvis**, Leçons d. Pharmacothérapie. **III**, 360.
- 435) **Prior**, Pflügers Arch. **XXXIV**, 327.
- 436) **Deucher**, Zeitschr. f. klin. Med. **XXXVII**, 429.
- 437) **Roos**, Zeitschr. f. physiol. Chem. **XXII**, 18.
- 438) **Treupel**, Münch. med. Wochenschr. 1895. 117.
- 439) **Jacquet**, Ergebn. d. Physiol. II. Jahrg. **I**, 565.
- 440) **Frank, O., u. v. Gebhard**, Zeitschr. f. Biolog. **XLII**, 309.
- 441) **Walter**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **VII**, 148.
- 442) **Loewi u. Münzer**, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1901. 81.
- 443) **Nencki u. Schoumow-Simanowsky**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **XXXIV**, 313.
- 444) **Laudenheimer**, Zentralbl. f. innere Med. 1897. 624.
- 445) **Achelis**, Zeitschr. f. physiol. Chem. **L**, 10.
- 446) **Kutscher u. Lohmann, u. Kutscher**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. **XLVIII**, 1 u. 422; **XLIX**. 81; **LI**, 475.
- 447) **Harvey**, Journ. of Physiol. **XXXV**, 115.
- 448) **Halliburton**, Ergebnisse der Physiologie. **IV**, 1 u. 2. 24.
- 449) **Dixon, W. E.**, Journ. of Physiol. **XXXV**, 346.

Kapitel VI.

Die belebten Krankheitsursachen.

A. Die Lehre von der Infektion mit Einschluß der Protozoen und der pflanzlichen Parasiten.

Von Carl Fraenkel, Halle a/S.

Die **Wissenschaft von der Entstehung der ansteckenden Krankheiten** hat nur eine verhältnismäßig kurze und bescheidene **Geschichte**. Begreiflicherwise reichen ihre Anfänge nicht über die Entdeckung des Mikroskops zurück, und auch die Beobachtungen, die der Vater dieses Werkzeuges, der Holländer Antony van Leeuwenhoek¹⁾ mit seinen einfachen, selbst geschliffenen Linsen im letzten Viertel des 17. Jahrhunderts anstellte, gestatteten kaum eine Vorahnung von den wunderbaren Welten, in die sie dem forschenden Auge den Blick eröffnen sollten. Ebenso kam der Wiener Arzt Marcus Antonius Plenciz²⁾, der 1762 seine Untersuchungen über die Pocken, über das Scharlachfieber usf. mitteilte, noch nicht über bloße Anfänge einer zielbewußten Betrachtung hinaus, und in dem ersten Drittel des abgelaufenen Jahrhunderts zwang dann der Streit um die Urzeugung alle Geister so vollständig in seinen Bann, daß zu unbefangener Naturforschung kaum noch Raum und Zeit übrig blieb. Hatte schon der hervorragende und geistvolle Experimentator Spallanzani³⁾ 1769 durch seine Versuche die eben erwähnte Anschauung auf das schwerste erschüttert, so bedurfte es doch noch der Arbeiten von Franz Schulze (1836)⁴⁾, von Schwann⁵⁾ (1837), von Schröder und von v. Dusch (1854)⁶⁾ und schließlich von Chevreul und Pasteur (1861)⁷⁾, um die Irrlehre von der generatio aequivoca oder spontanea endgültig zu zerstören und ihre Unhaltbarkeit darzutun, indem sie in die mit zersetzungs-fähigen Stoffen gefüllten, aber schon durch Erhitzung keimfrei gemachten Gefäße frische Luft erst eintreten ließen, nachdem sie vorher durch gesättigte Schwefelsäure gestrichen oder erwärmt worden war, oder nur Gelegenheit gefunden hatte, die ihr anhaftenden Keime in einer Watteschicht bzw. in dem abwärts gebogenen Halse der Flasche abzusetzen. In keinem Falle machte sich nun ein Wachstum von irgendwelchen Lebewesen in den betreffenden Flüssigkeiten bemerkbar.

Freilich war die erste Entdeckung eines der hierher gehörigen Krankheits-erreger bereits erfolgt, ehe noch der Kampf zweier Weltanschauungen gerade an diesem besonderen Punkte sein Ende erreicht hatte. Im Jahre 1837 nämlich teilte der italienische Gelehrte Bassi⁸⁾ mit, daß die Muscardine, eine eigentümliche Affektion der Seidenwürmer, die durch ein feines, auf dem

Körper dieser Tiere selbst abgelagertes, weißliches Pulver veranlaßt und verbreitet wurde, durch einen Pilz, also durch ein pflanzliches Gebilde, hervorgerufen werde, dessen Sporen sich in der eben bezeichneten Weise zu erkennen gaben. Auf ein gesundes Stück gelangt, keimten diese Sporen aus, wuchsen in das Innere der Raupen hinein und ließen so die Krankheit zum Ausbruch kommen.

Dieser Befund erregte in der ärztlichen Welt jener Tage das größte Aufsehen, und ließ namentlich auch eine schon vor Jahrhunderten gesehene, aber mehr oder weniger in Vergessenheit geratene tierische Ursache eines bestimmten Leidens des Menschen wieder aufleben und aufs neue die Aufmerksamkeit weiterer Kreise auf sich lenken, nämlich die Krätzmilbe.

Pflanzliche und tierische Schmarotzer erschienen so als die Ursachen ganz bestimmter, scharf umschriebener Krankheiten, und der Seherblick eines Jacob Henle⁹⁾ zog bald darauf schon, im Jahre 1840, aus diesen dürftigen Kenntnissen die weitgehendsten und kühnsten Schlüsse, die die Folgezeit in vollstem Umfange bewahrheiten und bestätigen sollte. Der regelmäßige Nachweis der etwa gefundenen Kleinwesen, ihre Züchtung und die Prüfung der so gewonnenen Mikroorganismen im Tierversuch wurden von Henle als notwendige und unerläßliche Vorbedingung gefordert, ehe eine unbefangene Forschung in einer bestimmten Art von Mikrobien die Ursache einer pathologischen Veränderung des menschlichen oder tierischen oder auch pflanzlichen Körpers zu erblicken vermöge, und wir werden sehen, daß die fortschreitende Erkenntnis gerade auf diesem Gebiete durch viele Jahrzehnte sich in der Tat an die eben gegebenen Ratschläge und Gesetze hat halten müssen, um Irrwege und Fehlschlüsse zu vermeiden.

In rascher Folge wurde nun zunächst eine ganze Anzahl von Krankheitserregern beschrieben, die schon durch ihre Größe die Untersuchung geradezu herausfordern mußten, so die des Favus (durch Schönlein 1839), des Herpes tonsurans (durch Gruby 1843), der Pityriasis versicolor (durch Eichstedt 1846), des Soor (durch Langenbeck 1839) usf., und mit diesen Entdeckungen gleichsam der Boden vorbereitet für die bald darauf beginnende Erforschung der Gebilde aus der Klasse der Bakterien. Schon im Jahre 1849 hatte Pollender¹⁰⁾ im Blute einer Anzahl von Kühen, die an Milzbrand zugrunde gegangen waren, eigentümliche Stäbchen wahrgenommen und seine Beobachtung im Jahre 1855 eingehend mitgeteilt. Brauell¹¹⁾ in Dorpat bestätigte diesen Befund im Jahre 1857 durchaus und erweiterte ihn namentlich durch den Nachweis der eben erwähnten Fremdkörper in lebenden Tieren, hielt aber im übrigen diese Eindringlinge für mehr oder weniger bedeutungslose Einschlüsse und war noch weit entfernt von einer zutreffenden Vorstellung des ganzen Sachverhalts. Hier brachten die entscheidende Wendung der Dinge vielmehr erst die Arbeiten von Jean Charles Davaine¹²⁾, der im Jahre 1863 durch eine große Reihe einschlägiger Untersuchungen den Nachweis führte, daß sich der Milzbrand von einem Tier auf ein anderes nur mit stäbchenhaltigem, dagegen niemals mit stäbchenfreiem Blute übertragen ließ. Waren diese Gebilde aber, wie er vermutete, die Ursache des Leidens, so mußten sie sich auch noch in stärkster Verdünnung als fähig erweisen, infizierte Stücke krank werden zu lassen, und in der Tat konnte er zeigen, daß noch ein millionenfach mit Wasser oder mit physiologischer Kochsalzlösung versetztes Blut wieder den Milzbrand hervorzurufen vermochte.

Das Aufsehen, das die Davaineschen Beobachtungen in der ärztlichen

Welt erregten, war ein allgemeines und nachhaltiges, und im Verein mit den etwa gleichzeitigen Entdeckungen von Pasteur¹³⁾ über die Gärung und die Fäulnis, welche bedeutsamen Vorgänge ebenfalls auf die Wirksamkeit besonderer Mikroben zurückgeführt wurden, lenkten sie jetzt das Augenmerk der Forschung mehr und mehr auf die Welt der winzigsten Lebewesen hin. Zunächst freilich erhob sich gerade auf diesem Gebiete ein erbitterter, mit allen Waffen des Geistes wie des Versuchs geführter Kampf um die Ein- oder Vielförmigkeit, um Konstanz oder Pleomorphismus der einzelnen Arten, und es bedurfte langwieriger und umfassender Arbeiten, um hier der Ansicht zum Siege zu verhelfen, daß schon bei den einfachsten Vertretern der belebten Welt, als welche sich die Bakterien darstellten, eine Scheidung in zahlreiche, voneinander dauernd getrennte und auch mit einer bemerkenswerten Beständigkeit des äußeren Verhaltens versehene Sorten vorhanden sei. Namentlich war es Ferdinand Cohn¹⁴⁾ in Breslau, der in diesem Streite der Meinungen mit Nachdruck den eben kurz bezeichneten Standpunkt einnahm und seine Anschauungen in einem System, in einer Ordnung der niedersten Pflänzchen, eben der Bakterien, niederlegte, dessen wichtigste Grundpfeiler von uns auch heute noch anerkannt und benutzt werden. So faßte er unter der Bezeichnung der Bakterien zusammen „chlorophyllose Zellen von kugelförmiger, oblonger oder zylindrischer, mitunter gedrehter oder gekrümmter Gestalt, welche ausschließlich durch Querteilung sich vermehren und entweder isoliert oder in Zellenfamilien vegetieren.“ Unter dieser größeren Gruppe von Mikroorganismen unterschied er Kugelbakterien oder Mikrokokken, Stäbchenbakterien oder Bakterien im engeren Sinne, Fadenbakterien oder Desmobakterien, die die Bacillen und die Vibrien umschlossen, und endlich Schraubenbakterien oder Spirobakterien, denen die Spirillen und die Spirochäten zuzurechnen waren.

Etwa in der gleichen Zeit, die diese Zusammenfassung der grundlegenden Anschauungen über die Natur der Bakterien brachte, wurde von Otto Obermeier¹⁵⁾ in Berlin 1873 ein Befund im Blute von Recurrenkranken mitgeteilt, bei denen er sehr feine, lebhaft bewegliche Spiralfäden nachweisen konnte, die bei ihren Ortsveränderungen die Blutkörperchen durcheinander wirbelten. War damit ein weiterer Krankheitserreger entdeckt, so knüpfte Robert Koch¹⁶⁾, damals Kreisphysikus in Wollstein in der Provinz Posen, wieder an die seit den Veröffentlichungen von Davaine nicht sonderlich geförderten Kenntnisse vom Milzbrandstäbchen an, und machte uns in seiner berühmt gewordenen Arbeit aus dem Jahre 1876 mit zahlreichen wichtigen Einzelheiten über die Lebensgeschichte dieses Mikroorganismus bekannt. Vor allen Dingen zeigte er zum ersten Male den Vorgang der Sporenbildung bei diesem Krankheitserreger, und züchtete ihn ferner vom Bacillus zur Spore und wieder von der Spore zum Bacillus im Kammerwasser des Rindes, um an diese Beobachtung alsbald eine ganze Anzahl von weittragenden, aber, wie die Folge lehrte, durchaus begründeten und unanfechtbaren Schlüssen für die Verbreitung der Milzbrandkrankheit anzureihen.

Diese grundlegenden Untersuchungen wurden bald von der übergroßen Mehrzahl aller sachverständigen Forscher anerkannt und ihrer hohen Bedeutung gemäß gewürdigt. Schon zwei Jahre später (1878) veröffentlichte Koch dann eingehende Studien über die „Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten“ und berichtete hier, daß er bei diesen Leiden zahlreiche Kleinwesen angetroffen habe, unter denen der Bacillus der Mäusesepsikämie,

aus faulendem Blut vom Schlachthofe gewonnen, auch heute noch als Erreger einer scharf umschriebenen, durch besondere Eigentümlichkeiten ausgezeichneten Affektion der Hausmäuse seine Stelle bewahrt hat. Durch die Ermittlungen von Carl Weigert¹⁷⁾ (1875) wurde zugleich die Benutzung der Anilinfarben für die Darstellung der Mikroorganismen in die Technik eingeführt; R. Koch¹⁸⁾ lehrte in dem Gebrauch der Abbesehen Beleuchtungs-vorrichtung am Mikroskope (1877) in Verbindung mit der Tauchlinse eine wesentliche Vervollkommnung der bis dahin benutzten optischen Hilfswerkzeuge kennen, und als endlich noch auch die Züchtung der Bakterien auf festen, zuerst undurchsichtigen (Schröter¹⁹⁾ in Breslau 1872), dann später durchsichtigen (Koch 1878) Nährböden hinzukam, hatte die Mikrobiologie diejenige feste Grundlage gewonnen, auf der sie nun rasch zu vorher ungeahnten Leistungen emporschritt. R. Kochs größte und bewunderungswürdigste Tat, der Nachweis und die gelungene Kultur des Tuberkelbacillus (1882) kam hinzu und verschaffte der neubegründeten Wissenschaft eine reiche Zahl begeisterter und arbeitsfreudiger Schüler, die das hier sich erschließende Gebiet nach allen Richtungen hin beackerten und durch eine Fülle von bedeutsamen Entdeckungen bestellten.

Gehen wir nach diesem kurzen, nur die wichtigsten einschlägigen Dinge berücksichtigenden geschichtlichen Überblick über die Entwicklung der Lehre von der Entstehung der Infektionskrankheiten nun dazu über, diese selbst einer eingehenderen Betrachtung zu unterwerfen, so werden wir zunächst einmal die Frage behandeln müssen, auf welche Abschnitte des ganzen Stoffes sich unsere Erörterung erstrecken soll. Infektiöse Vorgänge sind ja alle die durch das Eindringen eines fremden und vermehrungsfähigen Schmarotzers bedingten und also müßten streng genommen beispielsweise auch die Trichinose oder die durch die Eingeweidewürmer veranlaßten Leiden des Menschen hier ihre Stelle finden. Indessen hat man doch die größeren, meist noch mit bloßem Auge erkennbaren und schon in höhere Klassen des Tierreichs gehörigen Parasiten ganz allgemein ausgeschlossen und umgreift bei den hier in Betracht zu ziehenden Krankheitserregern nur fünf verschiedene Arten derselben, nämlich einmal die **Spaltpilze oder Bakterien**, weiter die **Sproßpilze**, drittens die **Schimmelpilze**, viertens die **Sporozoen**, unter denen namentlich die sogenannten Plasmodien der Malaria zu verzeichnen sind, und endlich fünftens die bereits einen höheren und verwickelteren Aufbau ihres Körpers aufweisenden tierischen Schmarotzer, unter denen besonders die **Trypanosomen** in letzter Zeit die allgemeine Aufmerksamkeit auf sich gelenkt haben.

I. Die Bakterien.

Morphologie und Biologie.

Beginnen wir mit den Bakterien, so sei zunächst erwähnt, daß die große Mehrzahl der wichtigsten pathogenen Mikroorganismen hierher zu rechnen ist und die einschlägige Forschung deshalb gerade dieses Gebiet auf das eifrigste und mit besonderem Erfolge bearbeitet hat.

Man unterscheidet unter den Bakterien nach ihren morphologischen Verhältnissen zunächst drei Gruppen, nämlich die Mikrokokken oder Kugelbakterien, die Bacillen oder Stäbchenbakterien und die Spi-

rillen oder Schraubenbakterien. Die eben wiedergegebene Bezeichnung macht ohne weiteres schon das Aussehen der einzelnen Arten deutlich, das meist keinen Zweifel an ihrer Zugehörigkeit zu der einen oder der anderen der hier aufgeführten Formen läßt. Nur zuweilen, bei einigen wenigen, dem Übergange zwischen Kokken und Bacillen zuzurechnenden Spezies mag die Einordnung einigermaßen fraglich bleiben und muß es tatsächlich unter Umständen dem Geschmack oder dem Urteil des einzelnen Beobachters überlassen werden, welchem Kreise er die betreffenden Mikroben zuweisen will. Im übrigen haben wir gerade bei den Kugelbakterien nicht selten auch sonst noch Abweichungen von der runden, nach allen Richtungen hin den gleichen Durchmesser aufweisenden Gestalt. So erscheinen sie lanzettförmig zugespitzt z. B. beim Pneumococcus, oder auch abgeplattet, wie beim Gonococcus. Bei den Stäbchen haben wir das Vorkommen von Keulen- oder Hantelformen zu verzeichnen, das sich beispielsweise beim Diphtherie- und beim Pseudodiphtheriebacillus in ausgesprochener Weise zeigt usf.

Zuweilen beobachtet man bei den einzelnen Arten der Mikroben eine mehr oder weniger weitgehende Vielförmigkeit, die das Aussehen der einzelnen Glieder innerhalb verhältnismäßig weiter Grenzen wandelt. So ist der Pesterreger durch eine recht erhebliche Neigung zur Bildung solcher Zellen ausgezeichnet, die sich bald als deutliche Stäbchen darstellen, bald aber auch, so besonders in flüssigen Nährböden, als streptokokkenähnliche Kugeln auftreten usw.

Bei zahlreichen, zu den Stäbchen gehörigen Bakterien hat man auch das Vorkommen von echten Verästelungen und die Entstehung von Keulen wahrgenommen, so bei den Diphtheriebacillen, den Rotzbacillen, den Pestbacillen, den Typhusbacillen, den Tetanusbacillen, den Tuberkelbacillen usf., und nach dem heutigen Stande unseres Wissens müssen wir diese Verzweigungen nicht etwa, wie man anfangs wohl geglaubt hat, als Entartungserscheinungen auffassen, sondern in ihnen eine bald häufiger, bald seltener bei den einzelnen Arten auftretende Wachstumsform erblicken, die unter besonders günstigen Bedingungen einsetzt und gewissermaßen einen Übergang zu den höheren, zu den Schimmelpilzen bildet.

Was den Aufbau, die innere Zusammensetzung der Zellen betrifft, so ist sie Gegenstand vielfacher Untersuchungen und eingehender Arbeiten gewesen, als deren Ergebnis wir heute wohl annehmen dürfen, daß auch hier schon in der Masse des Leibes der Bakterien eine Scheidung in Protoplasma und in Kernstoff, in Chromatin, eintritt, von denen freilich meist der letztere das entschiedene Übergewicht besitzt und das erstere mehr oder weniger in den Hintergrund treten läßt.

Im Inneren der Bakterien werden bald häufiger, bald seltener auch eigenartige Gebilde beobachtet, die die ersten Entdecker, Babes²⁰⁾ und Ernst²¹⁾, als „sporogene Körnchen“ bezeichneten und in Beziehung zur Sporenbildung brachten, während wir heute wissen, daß sie mit diesem Vorgange nichts zu tun haben. Wegen ihrer Lage meist in den Endstücken der Typhus-, der Rotz-, der Diphtheriebacillen usf. hat man sie auch unter dem Namen Polkörner beschrieben, und bei den Diphtheriestäbchen kommt ihnen eine recht erhebliche Bedeutung zu, insofern als sie hier nach den Ermittlungen von M. Neisser²²⁾ bei der Züchtung im Brutschrank, genauer gesagt bei 34°, auf erstarrtem Blutserum schon nach 16—18 Stunden, mit anderen

Worten also erheblich eher gefunden werden, als bei den meisten, den echten Erregern der Diphtherie sonst mehr oder weniger ähnlichen Bakterienarten.

Neben der Plasmaschicht, die mit dem den Farbstoffen besonders zugänglichen Chromatin in mehr oder weniger inniger Mischung vereint vorhanden ist, und als Entoplasma von Zettnow²³⁾ und anderen Beobachtern bezeichnet wird, kommt dann noch eine zweite, Ektoplasma benannt, in Betracht, die den Inhalt der Zelle umschließt und als Hülle, als Membran erscheint. Allerdings kann man bei den meisten Bakterien diese äußere Decke nicht als eine starre, unveränderliche Haut ansprechen, sondern muß ihr ein großes Maß von Biegsamkeit beilegen, da man unter Umständen wahrzunehmen vermag, wie bewegliche Stäbchen durch ein Hindernis, das ihnen in Gestalt eines besonders engen Durchgangs entgegentritt, hindurch schlüpfen, indem sie sich hier wespentailenartig zusammenzwängen und so unter allmählichem Verrücken der eingeschnürten Stelle von vorn nach hinten endlich doch auf der anderen Seite ankommen.

Unter Umständen kann die Hülle an Masse und Umfang in erheblichem Grade zunehmen, und sie umgibt dann den eigentlichen Bakterienleib als eine mehr oder minder breite Kapsel. Ohne Frage entsteht diese durch Aufquellen und Vergallertung des Ektoplasmas und findet sich in bescheidener Ausbildung wohl fast bei sämtlichen Mikroorganismen. Bei einigen Arten aber erreicht sie namentlich im Innern des menschlichen bzw. tierischen Körpers einen besonders weiten Umfang und erscheint dann geradezu als ein hervorstechendes Kennzeichen eben dieser Mikroben, wie der Pneumokokken, der Friedländerschen Pneumobacillen usf.

Manche Kulturen bilden auch einen schleimigen Zwischenzellstoff, der sich schon dem bloßen Auge bei dem Versuche, eine kleine Menge aus einem Gläschen mit den entwickelten Bakterien in ein anderes zu übertragen, ohne weiteres zu erkennen gibt, wie z. B. die Pestbacillen.

Endlich sei noch erwähnt, daß man als Zoogloeen die Deckhäute bezeichnet, die meist auf flüssigen Nährböden entstehen und aus großen Mengen von einzelnen Zellen zusammengefüllt sind, welche die gequollene Membran aneinander geheftet und verbunden hat.

Bei den **beweglichen Arten** schließt sich nach außen an die Hülle an der Geißelfaden, dessen Schwingungen die Ortsveränderung bedingen. Bald, so z. B. bei den echten Choleravibrionen handelt es sich hier um einen einzigen derartigen Fortsatz, bald sind es an einem oder an jedem Ende mehrere, bald ist auch die ganze Länge des Mikroorganismus mit mehr oder minder zahlreichen derartigen Cilien besetzt, die als üppige Büschel in die Erscheinung treten. Bisher ist man den Geißelfäden nur bei einigen wenigen Mikrokokken, bei zahlreichen Bacillen und bei allen Spirillen begegnet; Messea²⁴⁾ hat den Versuch gemacht, nach der Zahl und Art der Geißeln die Bakterien zu gliedern und also ein System aufgestellt, in dem sich finden Atricha, geißellose Bakterien, unbewegliche, wie z. B. der Milzbrandbacillus, Monotricha, mit einer einzigen Geißel an einem Pol, wie z. B. der Choleravibrio, Amphitricha, mit je einer Geißel an jedem Endstück, wie z. B. manche Vibrionen, Lophotricha, mit einem Büschel von Geißelfäden an einem Pol, z. B. große Schraubenbakterien und endlich Peritricha, eine ganze Anzahl von Geißeln rings um den Bakterienleib verteilt, wie z. B. beim Typhuserreger. Indessen hat sich doch dieser Versuch einer Einteilung der Bakterien nicht als haltbar erwiesen und besitzt heute nur noch geschichtlichen Wert.

Im übrigen sei hier bemerkt, daß die Art der Fortbewegung als solche schon häufig dem geübten Auge die Erkennung der betreffenden Sorte von Mikroorganismen ermöglicht, daß beispielsweise das Schwirren und Tanzen der Choleravibrionen, das von Koch seinerzeit mit dem eines Mückenschwarms verglichen wurde, daß das elegante Hingleiten der Typhuserreger, das plumpe Herumtorkeln der Colibacillen usf. kaum mit dem einer anderen, sonst vielleicht sehr ähnlichen und schwer zu unterscheidenden Spezies verwechselt werden kann und daher an sich bereits die richtige Diagnose ermöglicht.

Erwähnt muß ferner noch werden, daß man bei Bakterien, die an sich der Fähigkeit der Ortsveränderung entbehren, doch nicht selten eine besonders lebhafte „Molekularbewegung“ feststellen kann, bei der die einzelnen Zellen auf der Stelle, wo sie sich befinden, ein deutliches Hin- und Herhüpfen zeigen, ohne daß sie jedoch eine eigentliche Ortsveränderung ausführen. So ist z. B. dieses Schwirren besonders entwickelt bei den Haufenkokken, während es bei den Reihenkokken kaum jemals wahrgenommen wird, und man kann sich vielfach wirklich kaum der Vermutung entschlagen, daß hier doch noch eine andere Erscheinung vorliege, als nur eine passive Bewegung.

Die Bakterien **vermehrten sich** durch **Querteilung**, durch **Spaltung** und haben eben deshalb den Namen „Spaltpilze“ erhalten. Unmittelbar bevor sie so in zwei neue Glieder zerfallen, erscheinen sie länger, unmittelbar nachher kürzer als der durchschnittlichen Ausdehnung der Zellen entsprechen würde. Bei den Kokken treten in dem ersteren Falle nicht selten Gebilde auf, die eine mehr oder minder deutliche Streckung einer Achse erfahren haben und daher wohl bei vorübergehender Betrachtung für Stäbchen gehalten werden können. Unter Umständen kann die Scheidung des Leibes auch in zwei, ja sogar in drei aufeinander senkrechten Ebenen erfolgen; bei der erst-erwähnten Gelegenheit entstehen dann Formen, wie sie dem micr. tetragenus, bei der letzterwähnten dagegen solche, wie sie den Sarcinen, z. B. der sarcina ventriculi Goodsir eigentümlich sind.

Bei manchen Stäbchen, so namentlich dem Milzbranderreger und einer Anzahl von Bacillen aus der Gruppe der anaeroben Krankheitsursachen, wie dem Tetanusbacillus, dem Bacillus des malignen Ödems, dem Rauschbrandbacillus usf. zeigt sich ferner der Vorgang der **Sporenbildung**. Im Innern der Zelle treten eine Reihe von kleinsten Körnchen auf, die sich durch ihre Widerstandsfähigkeit gegen entfärbende Mittel von den vorhin erwähnten Einschlüssen, wie sie beispielsweise die Diphtheriebacillen, aber auch zahlreiche andere Mikroorganismen enthalten, auf das deutlichste unterscheiden. Durch Verschmelzung geht aus ihnen die fertige Spore hervor, die meist eine eiförmige Gestalt besitzt und sich durch eine außerordentlich feste und undurchdringliche Haut, eine Sporenhülle, auszeichnet. Im ungefärbten Zustande erscheint sie als hell leuchtendes, glänzendes Gebilde, entweder, wie beim Milzbranderreger in der Mitte des sonst unveränderten Stäbchens oder aber, wie beim Bacillus des Rauschbrandes, mehr gegen den einen Pol hin, oder aber wie beim Tetanusbacillus in dem einen kugelig angeschwollenen Endstück liegend, so daß in letzterem Falle das bezeichnende Bild der Trommelschläger- oder der Köpfchenbakterien entsteht. Den gewöhnlichen Färbemitteln gegenüber erweist sich die Spore als unzugänglich, und erst bei der Behandlung mit heißen oder sonst besonders wirksamen Lösungen, wie mit Karbolfuchsin usf. gelingt es, die Spore zur Aufnahme der Farbe zu bewegen, die sie nun auch

bei der Behandlung mit entfärbenden Flüssigkeiten festhält und innerhalb ihrer Membran bewahrt. Nach und nach geht die umgebende Masse des Bakterienleibes zugrunde und verschwindet. Damit ist die Spore frei geworden und kann nun lange Zeit hindurch unverändert bleiben; erst wenn sie wieder unter günstige Entwicklungsbedingungen, auf neue Nährböden und unter geeignete Verhältnisse des Wachstums gelangt, keimt sie aus, die Hülle wird gesprengt und das hervortretende junge Stäbchen wird zum Ausgangspunkt für eine neue Vervielfältigung seiner Art.

Haben wir damit in großen Zügen die wichtigsten Tatsachen kennen gelernt, die sich dem beobachtenden Auge bei der einfachen Betrachtung der Bakterien darbieten, so muß endlich noch hervorgehoben werden, daß man nicht selten auch Formen wahrnimmt, die namentlich in etwas älteren Kulturen der Mikroorganismen auftreten und sich als Zerrbilder, als Erzeugnisse der sogenannten Degeneration oder Involution darstellen. Freilich ist die Neigung der einzelnen Spezies zur Bildung solcher verkrüppelter und entarteter Zellen eine sehr verschiedene; bei den Kokken beispielsweise begegnet man ihnen nur selten und ausnahmsweise, bei den Pestbacillen und den Choleravibrionen andererseits findet man schon verhältnismäßig früh auf unseren flüssigen oder festen Nährböden allerlei höchst sonderbare und eigentümliche Gestalten, die kaum noch eine entfernte Ähnlichkeit mit den Stäbchen usf. besitzen, aus denen sie hervorgegangen sind. Ohne Zweifel spielen für diese Verhältnisse eine bedeutsame Rolle auch diejenigen Vorgänge, die von A. Fischer²⁵⁾ unter dem Namen der Plasmolyse beschrieben worden sind und in dem Zurückweichen des Inhalts der Bakterienzelle von der äußeren Hülle unter dem Einfluß von mehr oder weniger plötzlich eintretenden Druckunterschieden zwischen dem Mikroorganismus selbst und seiner Umgebung bestehen. Freilich kann sich der zusammengezogene Leib auch wieder ausdehnen und an die Zellwand anlehnen, und die eben erwähnte Veränderung bedeutet an sich keineswegs den Tod des Mikroben, wie ebenso eine aus anderen Gründen degenerierte Kultur damit noch durchaus nicht etwa abgestorben zu sein braucht.

Von besonderer Bedeutung für die Vervielfältigung der Bakterien sind die **Wärmeverhältnisse**. Bei fast allen krankheitserregenden Arten liegen die Dinge so, daß die Entwicklung weitaus am stärksten und üppigsten bei der Körpertemperatur, d. h. bei 37° statt hat; nur beim Pestbacillus handelt es sich hier insofern um eine Ausnahme, als das Wachstum bei etwa 30° seine günstigsten Bedingungen zu haben scheint. Nach obenhin macht sich dann alsbald schon diejenige Grenze geltend, bei der die Vermehrung auf Hindernisse stößt; während einige sich durch ganz besondere Empfindlichkeit auszeichnen und, wie z. B. der Gonococcus, schon bei 40 oder 41° nicht mehr gedeihen, läßt sich bei anderen, so beim Bacillus der Geflügeltuberkulose, doch noch eine mehr oder minder üppige Entwicklung auch bei dieser höheren Wärme feststellen und erst bei ungefähr 45° ein Stillstand wahrnehmen.

Darüber hinaus macht sich dann bald früher, bald später bereits eine unmittelbar vernichtende Wirkung bemerkbar; die Gonokokken beispielsweise, ferner die Pestbacillen, die Choleravibrionen, die Recurrensspirillen u. s. f. gehen schon unter dem verhältnismäßig kurzen Einflusse einer Temperatur von 45—50° rasch zugrunde; bei 55° sterben die Streptokokken, die Diphtheriebacillen und die Typhuserreger alsbald ab, während die Staphylokokken

und endlich die Tuberkelbacillen erst durch eine Erhitzung auf 65—70° abgetötet werden.

Nach unten hin ist dagegen die Benachteiligung in viel geringerem Maße ausgesprochen. Nur einige wenige, wie z. B. die Gonokokken, die Influenzabacillen usf. lehnen hier eine Vermehrung schon bei einer Erniedrigung der Wärme auf 35° ab; andere wieder wie die Pneumokokken, die Diphtheriebacillen usf. wachsen auch bei 20° noch, wenngleich kümmerlich und zögernd, und eine weitere Gruppe endlich, zu der die Typhusbacillen, die Choleraerreger, die Staphylokokken, die Streptokokken usf. gehören, vermag auch bei 16° noch eine deutliche und bemerkenswerte Entwicklung zu zeigen.

Endlich sei hier der Pestbacillus erwähnt, der sogar auf einer noch niedrigeren Wärmestufe, nämlich bei Temperaturen dicht über dem Gefrierpunkte, die deutliche Fähigkeit der Vermehrung besitzt und damit unmittelbar an die unterste Grenze heranreicht, die von den Bakterien in diesem Sinne überhaupt eingenommen wird.

Sinkt die Wärme nun auf Grade, bei denen der betreffende Mikroorganismus nicht mehr zu gedeihen vermag, so ist damit längst noch nicht sein Todesurteil gesprochen. Vielmehr sind gerade geringe Temperaturen ein ausgezeichnetes Mittel, um die Bakterien lange Zeit hindurch lebensfähig zu erhalten; in einer Kältestarre eingeschlossen und aufbewahrt, warten sie wieder auf bessere Entwicklungsbedingungen und können so viele Wochen, ja sogar Monate hindurch verharren, ohne ihr Vermögen, bei günstigeren Verhältnissen von neuem ihre Flügel zu regeln, dabei einzubüßen.

Sehr viel widerständiger noch gegen den Einfluß der Temperatur sind natürlich die Sporen. Kältegrade vermögen ihnen überhaupt nichts anzuhaben; auch der Erhitzung aber setzen sie einen weitgehenden Widerstand entgegen, und die des Milzbrands beispielsweise werden in Flüssigkeiten erst durch eine 5—10 Minuten dauernde Erwärmung auf 100° sicher abgetötet.

Recht bemerkenswert ist das Verhalten der Bakterien gegenüber dem **Sauerstoff der Luft**. Eine gewisse Zahl auch unter den krankmachenden Arten freilich zeigt hier das gleiche Benehmen wie die meisten an der Erdoberfläche hausenden Lebewesen, d. h. sie sind auf die Zufuhr des eben genannten Gases angewiesen, das sie als eine Quelle der Kraft bei ihrem Stoffwechsel nicht zu entbehren vermögen, sind also aerobe Mikroorganismen. So sei hier erwähnt, daß z. B. der Gonococcus, der Pneumococcus, der Influenzabacillus, der Pestbacillus für ihre Entwicklung die ungehinderte Zufuhr der Luft, d. h. von Sauerstoff durchaus erfordern und schon bei einer bescheidenen Beschränkung derselben versagen.

Auf der anderen Seite jedoch ist die überwiegende Mehrheit eben der pathogenen Mikroorganismen unabhängiger von der Anwesenheit des Sauerstoffs, also fakultativ aerob, bzw. anaerob Natur. Gerade die wichtigsten hier in Betracht kommenden Bakterien können sowohl bei reichlichem Zutritt, wie auch bei vollständigem oder doch nahezu vollständigem Fehlen dieses Gases zum Wachstum gelangen, und bei den Eiterkokken, dem Milzbranderreger, dem Typhus- und dem Tuberkelbacillus, dem Cholera-vibrio usf. ist diese Tatsache durch einwandfreie Versuche des öfteren festgestellt worden, wobei allerdings bemerkt sei, daß sich einige unter den eben angeführten Mikrobien, wie z. B. die Choleraerreger und die Milzbrand-

bacillen, nur schwer und zögernd zu einer Vermehrung unter Abschluß des Sauerstoffs in unseren künstlichen Nährböden anschicken und es hier einer gewissen Geduld und nachhaltigen Aufmerksamkeit bedarf, um bejahende Ergebnisse zu erzielen.

Daneben aber besteht endlich noch eine dritte Gruppe von Bakterien, deren saprophytische Vertreter zuerst durch die ausgezeichneten Forschungen des großen Pasteur²⁶⁾ der Wissenschaft bekannt gemacht worden sind und die in ihren Kulturen den Sauerstoff der Luft auf das entschiedenste ablehnen, also eine streng anaerobe Lebensweise zu führen pflegen. Freilich sei bemerkt, daß nach den einwandfreien Untersuchungen verschiedener Verfasser doch eine gewisse, ganz geringe Menge des eben erwähnten Gases auch von den meisten anaeroben Bakterien verbraucht wird; so wird es denn beispielsweise verständlich, daß man oft genug die anaeroben Wesen in Gemeinschaft aerober Mikroorganismen unter Bedingungen antrifft, die keineswegs eine sauerstofffreie Umgebung zu gewähren scheinen und diese nur insofern herstellen, als die sauerstoffhungrigen Begleitbakterien eine mehr oder weniger anaerobe Atmosphäre bereiten. Daß dabei jedoch immer noch Spuren von freiem Sauerstoff übrig bleiben, ist wohl selbstverständlich, und so werden wir durch diese Tatsache der Beobachtung nur eine weitere Stütze verleihen, daß auch die obligat anaeroben Mikrobien noch bei Gegenwart einer gewissen Menge von Sauerstoff zu gedeihen vermögen.

Unter den pathogenen Arten sind streng anaerober Natur die Bacillen des Tetanus, des malignen Ödems, des Rauschbrands. In der künstlichen Kultur und getrennt von anderen aeroben Bakterien verlangen sie eine weitgehende Beseitigung des Sauerstoffs, um sich in der gehörigen Weise zu entwickeln, und zahlreiche Verfahren sind ausgearbeitet worden, die der eben erwähnten Anforderung zu entsprechen suchen.

Gehen wir nun dazu über, die verschiedenen sonstigen **Ernährungsbedingungen** der pathogenen Bakterien einer etwas genaueren Erörterung zu unterwerfen, so werden wir zunächst einmal die Tatsache hervorheben müssen, daß es bei vielen Infektionserregern teils überhaupt noch nicht gelungen ist, sie sichtbar zu machen oder auf unseren Nährböden zur Entwicklung zu bringen, wie das z. B. für die Ursache der Maul- und Klauenseuche, der Tollwut, bis zu einem gewissen Grade auch der Pocken zutrifft, teils wenigstens bisher nicht gelungen ist, sie zu künstlichem Wachstum zu veranlassen, wie das z. B. der Fall ist bei den Spirillen der verschiedenen Arten des Recurrensfiebers und der Syphilis.

Bei anderen wieder haben jedenfalls zunächst nicht unerhebliche Schwierigkeiten überwunden werden müssen, ehe es glückte, die Lösung dieser Aufgabe zu finden. So liegen die Dinge bei den Bacillen der Influenza, die allein auf Substraten gedeihen, welchen eine gewisse Menge von Blut, am besten solchem menschlicher Herkunft, oder doch von Hämoglobin beigelegt worden ist; so bei den Bacillen des weichen Schankers, die ebenfalls nur auf einem Nährboden zum Wachstum schreiten, dem Blut, sei es vom Menschen, sei es vom Kaninchen zugesetzt ist, so ähnlich auch beim Gonococcus usf. Auch die Diphtheriebacillen entwickeln sich am besten auf einem Gemisch von Rinderblutserum und Fleischbrühe, die mit Traubenzucker versetzt ist; Tuberkelbacillen wieder bedürfen für ihr Gedeihen des Glycerins in Mengen von 3—5%, die Typhusbacillen vervielfältigen sich noch in Gemischen von gewöhnlichem Nähragar, dem man Malachitgrün hin-

zugefügt hat, während das *Bact. coli*, das sonst auf nahezu allen Substraten weit leichter und üppiger wuchert, als der *Typhusbacillus*, gerade hierauf versagt, und so haben wir noch eine ganze Reihe von verschiedenen Vorschriften, nach denen bald dieser, bald jener Mikroorganismus zu besonders üppiger und bevorzugter Entwicklung gelangen soll.

Nur ganz im allgemeinen kann man daher sagen, daß für die künstliche Züchtung der pathogenen Bakterien Nährlösungen geeignet und brauchbar sind, die eine gewisse Menge von löslichen Eiweißstoffen oder diesen nahe verwandten Körpern, ferner einen bestimmten Kochsalzgehalt und eine alkalische Reaktion besitzen, und also aus Fleisch oder dem käuflichen Fleischextrakt unter Hinzufügung einer gewissen Menge von Chlornatrium hergestellt und endlich mit einer Sodalösung entsäuert worden sind. Durch den Zusatz von Gelatine oder von Agar bereitet man aus der so gewonnenen Brühe dann die Nährgelatine oder das Nähragar und gewinnt also die drei gangbarsten und gebräuchlichsten Arten von Böden, auf denen das künstliche Wachstum der Bakterien erfolgt. Seltener schon, obwohl immer noch verhältnismäßig oft, bereitet man auch durch Erstarrenlassen des Serums aus dem Blute von Rindern, Schafen u. s. f. im Reagensröhrchen oder in der Glasschale einen Nährstoff für die Kultur etwas anspruchsvollerer Arten, und kann die so hergestellten Substrate dann in wechselnder Weise für den Bedarf des einzelnen Mikroorganismus noch zututzen und verändern. Erwähnt sei endlich nur noch, daß man die Reaktion des Nährbodens neuerdings vielfach nicht in die alkalische übergeführt, sondern bei der natürlichen Säure belassen hat, weil man die Erfahrung hatte machen müssen, daß viele pathogene Arten, vielleicht mit Ausnahme der Eiterstreptokokken und ähnlicher Mikroben, hier mindestens ebenso gut oder besser fortzukommen vermögen.

Eintrittspforten der Infektion.

Auf den verschiedensten Wegen nehmen nun die Wirtstiere, vor allen Dingen der Mensch, die Bakterien in ihren Körper auf. Einmal kann dies geschehen **von der äußeren Haut** und den **Schleimhäuten aus**. Wohl besitzt namentlich die erstere im unverletzten Zustand eine erhebliche Widerstandsfähigkeit gegen den Ansturm ihrer kleinsten Feinde; trotzdem aber kann auch sie ohne jede nachweisbare Verletzung, ohne daß eine Wunde als willkommene Eingangspforte diene, von manchen Infektionserregern durchdrungen und so der Eingang auch zu den tieferen und empfindlicheren Schichten des Leibes eröffnet werden. So haben z. B. schon vor zwei Jahrzehnten Garré²⁷⁾ und Schimmelbusch²⁸⁾ durch Einreiben von frisch gewonnenen Kulturen des gelben Eitererregers in die Haut ihres eigenen Vorderarmes große Furunkel erzeugt; so weiß man, daß auch die Erreger der Mäusesepsikämie, der Ribbertschen Darmdiphtherie, daß ferner die Stäbchen des Milzbrands und des Rotzes den nämlichen Weg einschlagen können, besonders aber ist durch die österreichische Pestkommission der Nachweis erbracht worden, daß die Pestbacillen von den glatt rasierten, aber im übrigen völlig unversehrten Bauchdecken des Meerschweinchens aus nachmäßig kräftiger Einreibung stets zur Aufnahme gelangen und die Infektion der Tiere hervorrufen, die selbst bei der Einbringung der nämlichen Krankheitserreger in das Unterhautzellgewebe unterbleiben kann.

Im übrigen sind gerade solche Verletzungen gern benutzte Eintrittswege für viele pathogene Mikroorganismen. So gelangen virulente Pest-

bacillen, so die Milzbranderreger, ferner die Tuberkelbacillen, die Tetanusbacillen, die Syphilisspirillen, die Bacillen des weichen Schankers und namentlich die verschiedenen Eiterbakterien gerade von mehr oder minder umfangreichen offenen Wunden aus in den Körper, und vornehmlich von gequetschten, dem freien Ablauf der gebildeten Säfte ein gewisses Hindernis entgegengesetzten Veränderungen dieser Art kann die Aufnahme der Mikroorganismen besonders leicht statthaben. Die Spirillen des Zeckenfiebers kommen mit Bissen von Insekten in den Menschen, von denen des amerikanischen und des europäischen Recurrens ist der gleiche Weg mindestens höchst wahrscheinlich, und wir werden später bei der Erörterung der tierischen Schmarotzer noch sehen, daß dort gerade die hier in Rede stehende Weise der Ansteckung die häufigste und am liebsten benutzte ist.

Ganz im Gegensatz zu der von frischen Wunden ausgehenden Gefahr einer Infektion setzt das Granulationsgewebe dem Eindringen krankmachender Keime den lebhaftesten Widerstand entgegen, und die hinzutretenden Mikroben werden von der oberflächlichen Zellschicht ebenso sicher zurückgehalten wie von der Epidermis.

Neben der äußeren Decke des Körpers sind es besonders die Schleimhäute, die der Aufnahme der Bakterien offen stehen. Von der Augenbindehaut beispielsweise, auch der unverletzten aus, können eine ganze Anzahl verschiedener Mikroorganismen in die tieferen Schichten gelangen. So steht diese Möglichkeit offen dem Gonococcus, den Meningokokken, dem Staphylococcus, dem Streptococcus, dem Pneumococcus, dem Diphtheriebacillus, dem Milzbrandbacillus, dem Tuberkelbacillus, dem Pestbacillus usw.

Auch an der Hornhaut treffen wir im großen und ganzen auf ähnliche Verhältnisse; wieder sind es besonders der Gonococcus, der Pneumococcus, die Eiterkokken, zuweilen die Stäbchen des Milzbrands und der Mäuseseptikämie usw., die von hier aus aufgenommen werden.

Des weiteren kommen in der gleichen Weise in Betracht für die Bakterien der Pest, des Rotzes, der Lepra, der Syphilis die Schleimhäute des Nasenrachenraums und der Mundhöhle. Doch sei hier hervorgehoben, daß gerade bei der letzteren die Entscheidung im einzelnen Falle nicht ganz leicht ist, ob nicht die Tonsillen als Stätte des Eindringens anzusehen sind. Sind doch die Mandeln schon infolge ihres besonderen anatomischen Verhaltens, ihrer gefalteten, tief zerklüfteten Schleimhaut, deren lockeres Gefüge mit lymphatischen Bestandteilen eng durchsetzt ist, vorzugsweise geeignet, Bakterien abzufangen und gewissermaßen zu verschlucken, und so sehen wir denn hier eine reiche Menge von Infektionserregern der mannigfachsten Art sich ansiedeln und in die Tiefe gelangen. Mit Sicherheit ist das beispielsweise festgestellt worden bei den Bakterien der Eiterung, der Diphtherie, der Pest, der Tuberkulose usw., und für manche der hier nur in aller Kürze angeführten Krankheitskeime sind die Tonsillen geradezu als die bevorzugte Stätte ihres Auftretens zu bezeichnen.

Auf der Harnröhre tritt bei beiden Geschlechtern vor allen Dingen der Gonococcus auf, der in der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle von hier aus eindringt, beim Manne in die Vorsteherdrüse, die Nebenhoden, die Blase, die Nierenleiter und die Nierenbecken bzw. auf dem Wege des Blutstroms auch noch in entferntere Gebiete gelangen kann, beim Weibe aber namentlich durch Übergreifen auf die inneren Geschlechtswerkzeuge, auf Gebärmutter, Eierstöcke, das Bauchfell usw. die schwersten Erkrankungen auszulösen vermag.

Im übrigen können auch noch andere Mikroorganismen Entzündungen der Harnröhre, besonders aber der Blase und der oberen Teile des uropoetischen Apparates veranlassen, und es wäre sehr verkehrt, wollte man eine jede Erkrankung dieses Gebietes dem Gonococcus in die Schuhe schieben.

Hervorgehoben sei ferner noch, daß an den äußeren Geschlechtsteilen der weiche Schanker, sowie weiter in der überwiegenden Mehrheit aller Fälle die syphilitische Infektion ihren ersten Sitz aufschlägt, sowie endlich, daß bei Kindern an der Vulva nicht ganz selten der Diphtheriebacillus gefunden wird.

Haben wir damit eine der Eintrittspforten behandelt, durch die die Bakterien in das Innere unseres Körpers gelangen können, so müssen wir uns nun dem zweiten Wege zuwenden, der oft von ihnen beschritten wird, nämlich dem **Magendarmkanal**. Von seinem Beginn, der Mundhöhle und ihren Nebengebieten war schon die Rede. Die Magenschleimhaut selbst wird nur selten der Sitz infektiöser Vorgänge, und neben der *Sarcina ventriculi* Goodsir sind nur wenige gerade diese Stätte bevorzugende Mikroorganismen bekannt. Auf der anderen Seite freilich ist der Magensaft keineswegs eine sichere Sperre für die weitere Einwanderung von Infektionserregern. Namentlich im nüchternen Zustande entbehrt er der sonst hier anzutreffenden sauren Reaktion, und so sehen wir selbst gegen die Einwirkung gerade dieser Erscheinung so empfindliche Bakterien, wie z. B. die Cholera-vibrionen, ohne weiteres dieses Hindernis passieren und in den Darm gelangen.

Hier haben wir dann die Aufnahmestätte für eine große Zahl von Infektionserregern. So dringen z. B. die Eiterkokken, die Bakterien des Typhus und des Paratyphus, der Cholera, der Ruhr, der Tuberkulose, der Pest, des Milzbrands, des Schweinerotlaufs, des Mäusetyphus, der Hühnercholera und ihrer Verwandten usf. sämtlich stets oder häufiger oder doch zuweilen von der Darmschleimhaut aus ein und bleiben entweder auf die Darmwand beschränkt, wie z. B. die Cholera-vibrionen, oder aber sie erzeugen hier geschwürige Veränderungen und benutzen diese zum Ausgang für eine weitere Entwicklung auch in den inneren Geweben des Körpers, wie dies beispielsweise für die Typhusbacillen, die Erreger der Tuberkulose usw. zutrifft.

Als eine dritte Eintrittspforte endlich stehen den Bakterien die **Atmungswege** offen. Namentlich die besonders in den Lungen hausenden pathogenen Mikroben, wie die Pneumokokken, auch die Eitererreger, die Influenzabacillen, vor allen Dingen aber die Tuberkelbacillen pflegen diesen Weg zu bevorzugen, und beispielsweise für die letzterwähnten Krankheitserreger hat das Birch-Hirschfeld²⁹⁾ in einer unseres Erachtens längst nicht genugsam gewürdigten Arbeit mit zweifelloser Deutlichkeit erwiesen. Daß neben diesem häufigsten Pfade gerade von der tuberkulösen Infektion ebenso noch die sämtlichen anderen Bahnen benutzt werden, die hier überhaupt in Betracht kommen, soll damit nicht geleugnet werden, und so sei ausdrücklich eingeräumt, daß auch von seiten der äußeren Haut und der Schleimhäute aus die Bacillen einzudringen vermögen, daß sie so durch nachfolgende Vermittelung der Bronchialdrüsen in die Lunge gelangen, sowie ferner, daß sie ganz in der gleichen Weise den Darmkanal benutzen, um im weiteren Verlauf der Dinge in die Atmungswerkzeuge überzutreten. Aber daß diese verwickelte Bahn die trotzdem am häufigsten betretene sei, diese Behauptung müssen wir auf das entschiedenste bestreiten, und wenn beispielsweise v. Behring³⁰⁾ gar die ganze Entwicklung der Schwindsucht im späteren Lebensalter auf eine in der

Kindheit erworbene, dann aber während des kräftigen Wachstums in der Jugend schlummernd und verborgen, latent gebliebene Infektion vom Darmkanal aus zurückführt, so können wir diese Ansicht nur als eine ganz verfehlte bezeichnen. Auch die später noch zu erörternden Beobachtungen über die Rolle der Luft bei der Verbreitung trockener und feuchter Infektionserreger sprechen auf das nachdrücklichste für die Bedeutung gerade dieses Mittels bei der Verbreitung und Verpflanzung von Krankheitserregern und lassen wirklich keinen Zweifel mehr an der Bedeutung, die eben der hier in Rede stehende Infektionsweg beanspruchen kann.

Haben wir damit die verschiedenen Bahnen kennen gelernt, auf denen die Ansteckung sich zu vollziehen vermag, so muß nun noch die **Herkunft der Bakterien** des genaueren erörtert werden. Was einmal die an erster Stelle angeführte Art des Eindringens von der Haut oder den oberflächlichen Schleimhäuten aus angeht, so ist natürlich die Zahl der Möglichkeiten, die hier in Betracht kommen und die die Mikroorganismen an den Körper herantreten lassen, eine außerordentlich große. Es wird sich daher von vornherein als untunlich erweisen, etwa alle in Erwägung zu ziehenden Wege zu erwähnen, und wir werden uns deshalb damit begnügen müssen, nur die wichtigsten der denkbaren Pfade einer kurzen Betrachtung zu unterwerfen.

Zunächst sei hier als eine besonders bedeutsame Tatsache hervorgehoben, daß die frühere Anschauung von der Allgegenwärtigkeit, der Ubiquität krankheitserregender Keime heute wohl allgemein verlassen worden ist. Im Lichte der zahlreichen Arbeiten und Untersuchungen der letzten Jahre hat diese Ansicht mehr und mehr an Boden verloren, und wir wissen jetzt mit größter Bestimmtheit, daß selbst so häufig vorkommende oder so weit verbreitete pathogene Mikroorganismen, wie der Tuberkelbacillus oder der Tetanuserreger, nicht in beliebiger Verteilung außerhalb der Geschöpfe gefunden werden, die sie erzeugen oder doch ihrer Vermehrung als geeignete Stätten dienen, sondern für ihre Verbreitung streng auf die erkrankten oder infizierten Geschöpfe und ihre nächste Umgebung angewiesen sind.

So spielt hier ohne Zweifel die Hauptrolle die Übertragung von anderen infizierten Menschen aus, die die Mikroben auf dem einen oder dem anderen Wege abgeben und um sich verstreuen. Bei der Diphtherie z. B. wird sich die Ansteckung in weitaus den meisten Fällen ereignen durch unmittelbare Berührung zwischen dem erkrankten und einem gesunden Individuum und hierfür der innigste gegenseitige Verkehr, Küsse, Umarmungen usw. gerade bei den meist dem kindlichen Alter angehörenden Patienten die entscheidende Bedeutung beanspruchen dürfen. Bei der Syphilis sind es gleichfalls die vertrautesten Beziehungen, die den Übergang der Spirillen veranlassen, sei es, daß diese auf die natürlich vor allen Dingen gefährdeten Geschlechtswerkzeuge, sei es, daß sie auf die Lippen oder die Mundschleimhaut oder sonst an einen der äußeren Teile gelangen. Auch für die Tuberkelbacillen liegen die Dinge ähnlich, indem auch hier ein enger Verkehr besonders wieder in der Jugend das Überwandern der Stäbchen auf eine der vorhin angegebenen Partien herbeiführt oder erleichtert. Ganz die nämlichen Verhältnisse treffen wir ferner bei den Eiterkokken und den Pestbacillen, die sicherlich auch häufig genug von einem an der Infektion leidenden auf einen bis dahin gesunden Menschen gelangen und sich dann in dem ihren krankmachenden Eigenschaften vorbehaltenen oder besonders zugänglichen Gebiete, nämlich auf der Haut, bzw. den Schleimhäuten oder im Unterhautzell-

gewebe oder den Lymphdrüsen ausbreiten. In wieder anderen Fällen aber ist der Weg von der einen bis zur anderen Station weiter, und so sehen wir denn z. B. Tiere als Mittler auftreten, wie die Ratten bei der Pest oder aber die Zecken bei dem afrikanischen Recurrensfieber, um als Zwischenwirte zu dienen und die Übertragung zu vollziehen.

Bei der Aufnahme der Krankheitserreger von den Verdauungswerkzeugen aus handelt es sich aus nahe liegenden Gründen namentlich um eine Verunreinigung der von Menschen verzehrten Speisen und Getränke, einschließlich natürlich des Trinkwassers. So haben von den Seuchen beispielsweise, die die Cholera im Laufe der letzten 20 Jahre in Europa veranlaßt hat, die weitaus meisten in einer Infektion des Wassers ihre Ursache gehabt, und nur im Anschluß an die so aufgetretene Epidemie hat sich dann noch eine Übertragung von Person zu Person eingestellt. Auch beim Typhus liegen die Dinge ganz ähnlich. Wenigstens hat sich hier in den größeren Gemeinwesen noch fast immer die Ausstreuung des Ansteckungsstoffs durch Vermittelung der Leitungen ergeben, und schon die Art des Auftretens der Krankheit, plötzlich und bei zahlreichen Individuen zu gleicher Zeit, läßt kaum einen Zweifel gerade an diesem Wege ihrer Verbreitung, während auf dem Lande, so z. B. in dem Gebiete ihrer besonderen derzeitigen Bekämpfung, in der Rheinprovinz, in Elsaß-Lothringen, in der bayerischen Pfalz, die andere Weise der Infektion, nämlich die durch beliebige sonstige Nahrungsstoffe und von Person zu Person erfolgende Verpflanzung der Bakterien, die gewöhnliche ist.

In England und Frankreich hat man ferner auch der Verbreitung des Typhus durch Austern in letzter Zeit erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt und in einer ganzen Reihe einschlägiger Untersuchungen den Nachweis geführt, daß die besonders an der Einnündung der Flüsse in das Meer gedeihenden und den letzteren ihre Nährstoffe entnehmenden Seetiere sich auf dem nämlichen Wege auch mit Typhusbacillen beladen, die sie längere Zeit lebend bewahren und so also bei ihrem, ja meist in rohem Zustande erfolgenden Verzehr wieder auf den Menschen zu übertragen vermögen.

Auch die Milch kann in ähnlichem Maße wirksam sein. Namentlich steht hier der Tuberkelbacillus in der vordersten Reihe, und tatsächlich kann man oft genug durch Verimpfung kleinster Mengen von Milch auf Meerschweinchen die Anwesenheit des eben genannten Mikroorganismus dartun. Ebenso ist durch umfassende und mit besonderer Sorgfalt ausgeführte Untersuchungen, z. B. von Kossel³¹⁾, der bündige Nachweis erbracht worden, daß entgegen der seinerzeit von Koch für wahrscheinlich erklärten Ansicht von der Unempfänglichkeit des Menschen für die Bacillen der Rindertuberkulose doch auch im Darmkanal beziehentlich in den von hier abhängigen Teilen, so besonders in den mesenterialen Lymphdrüsen, bei Kindern, aber selbst bei Erwachsenen eine tuberkulöse Erkrankung erzeugt werden könne, und so dürfen wir wohl an der Wichtigkeit des hier besprochenen Weges für eine Aufnahme der gefährlichen Krankheitserreger nicht länger zweifeln. Aber nicht nur die Überwanderung von Keimen, die wie in dem eben erwähnten Beispiel aus dem tierischen Körper herrühren, mit der Milch kommt hier in Frage; ist doch durch eine ganze Anzahl von neueren Beobachtungen gezeigt worden, daß sich ebenso die Typhusbacillen verhältnismäßig oft dieser Bahn bedienen, und also vom Menschen stammende, mit seinen Entleerungen an die Außenwelt gelangende Infektionserreger hier eine Stätte für

ihre Entwicklung oder mindestens für ihre Erhaltung finden, um dann wieder mit dem Genuß dieses Nahrungsmittels in neue empfängliche Personen einzudringen.

Für die Rolle endlich, die die Luft bei der Übertragung von Keimen in die Atmungswege beanspruchen kann, kommen zwei verschiedene Möglichkeiten in Betracht, je nachdem es sich um die Aufnahme trockener Bakterien, um die sogenannte **Stäubcheninfektion** oder um das Einwandern von feuchten Mikroorganismen, um die sogenannte **Tröpfcheninfektion** handelt. Der ersterwähnte Weg steht nur denjenigen Kleinwesen offen, die einen so weitgehenden Wasserverlust ihrer selbst und ihrer gesamten Umgebung vertragen, daß sie in pulverförmige Elemente zerfallen können, ohne doch hierbei ihre Lebensfähigkeit einzubüßen. Nach den bisher vorliegenden Versuchen ist diese Zahl keine sehr große. So gehen die Choleravibrionen, die Influenzabacillen, die Gonokokken, Streptokokken usw. sofort zugrunde, wenn man sie in einen so leichten und winzigen Staub verwandeln will, daß seine Verschleppung schon durch die ganz geringfügigen Luftbewegungen möglich wäre, wie sie in unseren geschlossenen Räumen vorkommen.

Nur einige wenige Bakterienarten zeigen ein abweichendes Verhalten, so die Staphylokokken, auffälligerweise die Meningokokken und namentlich die Tuberkelbacillen, die selbst die schärfste Wasserentziehung und die Verwandlung in einen feinkörnigen Staub aushalten, und doch ihre Infektiosität, d. h. also ihr Entwicklungsvermögen hierbei nicht verlieren. So werden wir also gerade bei der Schwindsucht daran denken müssen, daß der Auswurf Lungenleidender, sei es, daß er in größeren Massen entleert auf den Boden der Zimmer gelangt, in denen die Tuberkulösen hausen, sei es, daß er nur in geringerer und meist gar nicht beachteter Menge die Stätte seiner Erzeugung verläßt, um sich in der Umgebung der Patienten abzulagern auch in einer Form, die jede Feuchtigkeit verloren und eine flugfähige, durch geringste Luftströmungen verstäubbare Gestalt angenommen hat, die Keime noch in übertragbarem Zustande enthält und so weitere Ansteckungen veranlassen kann.

Daneben aber wird hier gewiß eine noch weit größere Bedeutung die zweite Art der Infektion beanspruchen dürfen, bei der es sich um Krankheitserreger handelt, die in flüssiger Beschaffenheit abgegeben werden und so in die Luft gelangen, um sich aus dieser erst nach kürzerer oder längerer Zeit abzuschcheiden und vorher unter Umständen noch auf andere Menschen überzugehen. Ohne Zweifel wird man so allen denjenigen Mikroorganismen begegnen können, die überhaupt im Munde bzw. in den höheren und tieferen Atmungsorganen hausen. Von hier aus kommen sie dann beim Husten, beim Räuspern, beim Niesen, ja sogar schon beim einfachen Sprechen, namentlich bei Bildung der Mitlaute k, t, p und f, sowie ihrer Verbindungen mit r, mit Hilfe kleinster Bläschen und Tröpfchen, die aus dem Speichel entstehen, in die Luft hinein, und bleiben meist viele Stunden hindurch in der Schwebe, um erst dann allmählich abzusinken und niederzufallen. Vorher aber können sie natürlich von gesunden Personen aufgenommen und bei ihrer Kleinheit, ihrer Leichtigkeit unmittelbar in das Innere der Atmungsorgane eingesogen werden. Begreiflicherweise wird das Gewicht, das die einzelnen Arten der Bakterien besitzen, für ihre Flugweite von besonderer Wichtigkeit sein, und so sei hervorgehoben, daß die verhältnismäßig schweren Tuberkelbacillen nach genauen Untersuchungen von Flüge³²⁾ und seinen

Schülern bereits in geringer Entfernung von ihren Erzeugern wieder aus der Luft verschwinden und nicht über $1\frac{1}{2}$ —2 m weit zu gelangen vermögen. Dagegen haben z. B. die Diphtherieerreger oder gar die Influenzabacillen, die Pneumokokken und die Eiterbakterien u. s. f. eine geringere Schwere, und man wird gewiß den Tatsachen keine Gewalt antun, wenn man sie noch in erheblich weiterem Abstände als von der Luft getragen annimmt.

Sonach wird gerade die Tröpfcheninfektion für die Verbreitung der ansteckenden Erkrankungen eine besondere Bedeutung besitzen. Namentlich solche Leiden, bei denen die Menschen nicht an das Bett gefesselt sind, wie vor allen Dingen die Tuberkulose, werden sich hier durch eine weitgehende Gefährlichkeit auszeichnen, und ohne jede Frage wird die außerordentliche Häufigkeit, mit der diese Affektion in allen Schichten der Bevölkerung auftritt, zu einem nicht geringen Teile durch die Leichtigkeit verschuldet, mit der die Erreger von einer erkrankten Person aus auf so und so viele gesunde Menschen mit der eingeatmeten Luft übertragen werden. Gewiß hat man darauf verwiesen, daß sich die Bacillen, wie erwähnt, nur auf eine verhältnismäßig geringe Entfernung von dem Phthisiker aus, der sie abgibt, verbreiten, sowie ferner, daß schon eine vorgehaltene Hand genüge, um ihre Ausstreuung mehr oder weniger unmöglich zu machen. Indessen sei bemerkt, daß doch der Verkehr der Menschen miteinander in der großen Mehrzahl der Fälle enger und intimer zu verlaufen pflegt, als daß er bei einem Abstand von auch nur 1 m Halt machte, und daß weiter schon beim Husten die eben angeführte Vorsichtsmaßregel meist unterbleibt, beim Räuspern und besonders beim Sprechen aber selbstverständlich niemals in Aktion tritt. So hat man denn nur allzuhäufige Gelegenheit, in den Bannkreis von frei in der Luft schwebenden Tuberkelbacillen zu geraten, und wenn auch natürlich nicht an jede dieser Möglichkeiten sich eine Infektion anschließt, vielmehr gewiß eine Wiederholung des Ereignisses selbst und die Aufnahme einer größeren Menge von Tuberkelbacillen nötig sind, um die Erkrankung hervorzurufen, so wird doch aus unseren kurzen Erörterungen schon die Folgerung hervorgehen, daß sich eine derartige Übertragung leicht genug vollziehen kann.

Natürlich haben wir mit den vorgetragenen Betrachtungen durchaus nicht eine erschöpfende Übersicht über das ganze hier in Frage stehende Gebiet geben wollen oder geben können. Allein die wichtigsten der verschiedenen Infektionswege sind besprochen worden, die nur seltener vorkommenden dagegen haben wir eben so wenig berücksichtigt, wie wir uns beispielsweise bei der nur noch einen geschichtlichen Wert besitzenden Pettenkoferschen „Bodentheorie“ aufgehalten haben, und so sei schließlich nur noch hervorgehoben, daß der Grund, auf dem wir wandeln, zwar in seinen oberflächlichen Lagen eine ungeheure Menge von meist zu den harmlosen Spaltpilzen gehörenden Mikroorganismen beherbergt, die bei dem Abbau der verschiedenen, während des tierischen und pflanzlichen Lebens auf der Erde abfallenden organischen Stoffe beschäftigt sind, daß aber krankheits-erregende Mikroben unter ihnen nur selten gefunden werden. Eine Ausnahme macht höchstens der Tetanusbacillus bzw. der des malignen Ödems, deren Sporen in gedüngtem Boden verhältnismäßig oft anzutreffen sind und auch von hier aus wieder in den Menschen gelangen, indem sie von kleinen Verletzungen aus eindringen, die irgendwie verschmutzt, mit Gartenerde verunreinigt sind usw. Dagegen spielt der Boden bei der Übertragung der

anderen Infektionskrankheiten nur eine bescheidene Rolle, und gar von der besonderen Wichtigkeit, die Pettenkofer für die Verbreitung des Typhus und der Cholera seinen tieferen Schichten beimessen wollte, ist ihm tatsächlich nichts geblieben.

Bedingungen der Infektion.

Haben wir bisher im wesentlichen das Verhalten der Bakterien außerhalb des Körpers in großen Zügen besprochen oder nur die Wege kennen gelernt, auf denen sie in höhere Geschöpfe einzudringen vermögen, so sei jetzt ihr Schicksal im Inneren der letzteren und damit das Walten derjenigen Bedingungen einer etwas genaueren Erörterung unterworfen, die die **Infektion** zustande kommen lassen.

Zunächst sei hier der Begriff der „Infektion“ so umschrieben, wie wir die letztere in unseren folgenden Erörterungen aufgefaßt wissen wollen. Danach soll mit dieser Bezeichnung belegt werden die Reihe derjenigen Erscheinungen, die sich an ein Eindringen von Krankheitserregern und an deren Vermehrung im Innern des befallenen Organismus anschließen. So werden wir also bei der Betrachtung der in Frage kommenden Zustände erstlich alle diejenigen Veränderungen nicht berücksichtigen, die sich nach der künstlichen Verimpfung sehr großer Mengen der harmlosen, saprophytischen Kleinwesen einstellen, da ihnen die Möglichkeit der Vielfältigung fehlt, also hier Bedingungen geschaffen werden, die sich in der Natur kaum jemals verwirklichen, vielmehr nur im Versuche eine Rolle zu spielen vermögen. Ferner aber sollen auch im wesentlichen unberührt bleiben die Ereignisse, die nach der Übertragung von reinen Bakteriengiften stattfinden, ohne daß hierbei lebende und also wachstumsfähige Mikroben beteiligt zu sein brauchen, wie denn beispielsweise die durch den *Bac. botulinus*, den von van Ermengem³³⁾ entdeckten *Bacillus* der Fleischvergiftung hervorgerufenen pathologischen Erscheinungen nur durch die Wirkung eines außerhalb entstandenen und von der bei höchstens 24⁰ gedeihenden, also zur Entwicklung im Innern des Körpers gar nicht geeigneten Bakterienart erzeugten Toxins, bedingt werden. Indessen sei bemerkt, daß doch auch die hierher gehörigen Krankheitsbilder nach ihrem ganzen Verhalten mit den gleich genauer zu erörternden vollständig übereinstimmen, und daher alle die Gesichtspunkte, die bei der einen Gruppe hervortreten, ebenso für die andere Bedeutung besitzen.

Eine jede Infektion wird von einem bestimmten Erreger hervorgerufen, der eben sie und nur sie erzeugt, und dieses Gesetz der spezifischen Wirkung der Mikroorganismen ist als das wichtigste und grundlegendste für alle weiteren Betrachtungen anzusehen. Um die bezeichnete Folge zu erzielen, ist es zunächst erforderlich, daß das betreffende Bacterium eindringe in den Körper und in ihm festen Fuß fasse. Für diesen Zweck stehen den einzelnen Arten entweder die sämtlichen drei Wege offen, von denen vorhin die Rede war, oder doch zwei oder endlich nur einer, der also von dem Kleinwesen besritten werden muß, wenn es ans Ziel gelangen und die erste Bedingung für seine Entwicklung erfüllen will. So sei erwähnt, daß z. B. der Tuberkel- und der Milzbrandbacillus alle die angeführten Bahnen benutzen können, um in den Organismus höherer Geschöpfe und namentlich des Menschen zu gelangen, daß dagegen der *Pneumococcus* nur von den Schleimhäuten und von den Lungen aus, und daß endlich der Typhusbacillus und

der *Cholera vibrio* nur vom Darmkanal aus diese Aufgabe zu lösen imstande ist. Daß freilich auch bei den an erster Stelle verzeichneten Mikroben sich ganz bestimmte Wege als die weitaus am häufigsten betretenen zeigen, und so der *Tuberkel bacillus* von den Atmungswerkzeugen aus seine pathogene Bedeutung wohl hundertmal so oft zu betätigen weiß, als von den beiden anderen Eintrittspforten aus, sei hier nur hervorgehoben, um nicht etwa die Vermutung aufkommen zu lassen, als beanspruchten die verschiedenen Bahnen an sich etwa die gleiche Wichtigkeit.

Im übrigen sei bemerkt, daß eine bündige Erklärung noch dafür fehlt, weshalb die *Cholera vibrio* nur im Darmkanal oder die Influenzabacillen hauptsächlich in den Luftwegen oder die Eiterkokken meist im Unterhautzellgewebe hausen und also die einen dieses, die anderen jenes Verbreitungsgebiet ganz oder doch der Hauptsache nach meiden. Gewiß sind es in erster Linie chemische Bedingungen, die hier das maßgebende Wort zu sprechen berufen sind; aber welcher Art im einzelnen die Unterschiede sind, die in Betracht kommen, ist bisher kaum untersucht, jedenfalls noch nicht mit einiger Bestimmtheit ermittelt, und so wollen wir hier über die in Frage zu ziehenden Verhältnisse hinweg gehen, ohne uns in genauere Erwägungen der einen oder anderen Möglichkeit einzulassen.

Sind die Infektionserreger einmal in den Körper eingedrungen, so beginnen sie sich zu vermehren und die Schädigung derjenigen Zellen oder Gewebe vorzubereiten, denen gegenüber sie eine besondere Gefährlichkeit besitzen. Die Zeit, die hierfür erforderlich ist, pflegt man als Inkubation zu bezeichnen. Je nach der Menge der Mikroorganismen und je nach ihrer, unter Umständen innerhalb erheblicher Grenzen schwankenden Virulenz besitzt diese Frist eine ganz verschiedene Länge. So sei erwähnt, daß man z. B. bei den Spirillen des Zeckenfiebers durch weitgehende Verdünnung des Ansteckungsstoffes, des von einem an der Krankheit gestorbenen Tiere herrührenden Blutes also, den Ausbruch der durch das Auftreten der Schrauben im Kreislauf der Maus oder Ratte gekennzeichneten eigentlichen Infektion auf 6—7 Tage herausrücken kann, während bei der Verimpfung größerer Mengen des unverdünnten, aber im übrigen gleichartigen Materials die Entwicklung der Krankheitserscheinungen bereits nach 16—18 Stunden statt hat.

Auch unter natürlichen Verhältnissen, also nicht nur im Versuche, hat das gleiche Gesetz Gültigkeit, und so finden sich unter Umständen beträchtliche Abweichungen von der im allgemeinen angenommenen Inkubationsdauer. Beim Typhus abdominalis beläuft sich letztere beispielsweise auf ungefähr drei Wochen; zu wiederholten Malen schon aber ist man darauf aufmerksam geworden, daß bereits nach erheblich geringerer Zeit, nach 8 bis 10 Tagen, die Aufnahme einer nachweislich oder wenigstens wahrscheinlich ungewöhnlich großen Menge des Infektionsstoffes von dem Auftreten der ersten deutlichen Zeichen der geschehenen Ansteckung gefolgt wurde, und man kann nicht daran zweifeln, daß bei allen übrigen hierher gehörigen Leiden ganz ähnliche Zustände das entscheidende Wort für die Länge der Inkubation sprechen werden.

Des weiteren ist in diesem Zusammenhange auch noch der Umstand zu erwähnen, daß eine ganze Anzahl von Infektionserregern auch nur in einem bestimmten Organ oder Gewebe sich vermehren oder doch ihre besondere Wirkung entfalten können, und daß die Zeit, welche nötig ist, um

sie hierher vordringen zu lassen, auch von nicht unerheblichem Einfluß ist auf die Dauer der Inkubation. So ist der Tetanusbacillus angewiesen auf das Zentralnervensystem, um seine besonderen Krankheitserscheinungen hervorzurufen, und je näher diesem die Stelle liegt, an welcher er eingedrungen ist, um so schneller werden sich auch die kennzeichnenden Veränderungen im Körper des befallenen Menschen entwickeln, d. h. es sind z. B. Verletzungen am Arme oder gar am Kopfe, die mit infiziertem Material verunreinigt sind, außerordentlich viel eher befähigt, den Ausbruch des Wundstarrkrampfs zu ermöglichen, als das bei solchen an den unteren Gliedmaßen der Fall zu sein pflegt.

Was die **wechselnde Virulenz der pathogenen Bakterien** angeht, so lassen sich hier unschwer die weitgehendsten Verschiedenheiten feststellen. So sei erwähnt, daß beim Typhusbacillus, beim Choleravibrio, bei den Staphylokokken, den Streptokokken usf. die erheblichsten Abweichungen von dem als „normal“, als durchschnittlich angesehenen Verhalten angetroffen werden, und daß das natürliche Vorkommen hier die allermannigfachsten Grade der Wirkungsweise zu erkennen gibt. Freilich kann im Versuche diese Tatsache fast immer nur an Tieren gezeigt werden, und die Rückschlüsse aus den hier gewonnenen Ergebnissen auf die Verhältnisse beim Menschen sind immer mehr oder minder willkürlich und unsicher, da man z. B. beim Streptococcus durch eine ganze Reihe einwandsfreier Experimente den unmittelbaren Nachweis dafür erbracht hat, daß eine Steigerung der Virulenz für eine Tierart sogar mit einer erheblichen Abnahme dieser Eigenschaft für eine andere einhergehen kann. Auch wird man die gewaltigen Unterschiede des schädlichen Vermögens, wie sie hier nicht selten beobachtet werden, und beispielsweise das eine Mal an eine Infektion mit dem Staphylococcus eine harmlose Aknepustel, das andere Mal eine schwere Osteomyelitis oder gar eine rasch zum Tode führende allgemeine Verbreitung der Krankheitserreger auf dem Wege des Blutstroms sich anschließen lassen, keineswegs allein dem von Fall zu Fall veränderlichen Grade der Virulenz bei dem gleichen pathogenen Mikroorganismus zuschreiben dürfen, vielmehr hier die nachher in ihren Ursachen noch genauer zu erörternde, innerhalb weiter Grenzen schwankende Empfänglichkeit des Menschen als ein wesentliches und vielfach Ausschlag gebendes Moment ansehen müssen.

Indessen sei zunächst einmal nur der eine der beiden Faktoren, die in Wechselwirkung miteinander treten, d. h. die schwankende Infektiosität der Bakterien besprochen. Auf der einen Seite haben wir hier eine mehr oder minder erhebliche Abnahme des pathogenen Vermögens vor uns, die bei der weitaus größeren Zahl aller uns bisher bekannten Krankheitserreger dem kürzeren oder längeren Aufenthalte außerhalb des empfänglichen Körpers, also in unseren künstlichen Kulturen folgt. Fast stets können wir im Tierversuche einen sehr starken Verlust der ursprünglich vorhandenen Virulenz feststellen, der sich beispielsweise bei den Pestbacillen bis zum völligen Verschwinden dieser Fähigkeit schon in verhältnismäßig kurzer Zeit erheben kann, dagegen bei den Tuberkelbacillen erst nach vielen Jahren der fortgesetzten Züchtung auf toten Nährböden den gleichen Grad erreicht. Natürlich aber vollzieht sich dieses Ereignis nicht plötzlich, nicht mit einem Schlage, vielmehr handelt es sich hier um einen allmählichen Wandel in der für uns wichtigsten Eigenschaft des Mikroorganismus, der wohl unter dem Einflusse der besonderen Bedingungen erfolgt, die das

Wachstum auf unseren Substraten begleiten. Auf den letzteren fehlen eben alle die Eigentümlichkeiten, die den lebenden Körper, die Wirkung seiner Gewebe und Zellen ausmachen, und so werden wir es wohl ohne weiteres verstehen, daß bald schneller, bald langsamer diejenigen Einzelwesen, diejenigen Mikroben sich hier besser zu entwickeln vermögen und schließlich der ganzen Kultur ihren Stempel aufdrücken, die von vornherein für eine saprophytische Lebensweise besonders geeignet erscheinen.

So wird also die betreffende Bakterienart ihren Mantel nach dem Winde hängen, und mit der Dauer ihres Verweilens außerhalb des Organismus höherer Geschöpfe mehr und mehr die Beschaffenheit eines harmlosen Schmarotzers annehmen, was auch z. B. in der größeren Leichtigkeit des Wachstums auf den toten Nährböden meist seinen Ausdruck zu finden pflegt. Daß man dieser „natürlichen Abschwächung“ oft mit bestem Erfolge entgegenwirken kann durch häufige, in möglichst kurzen Zwischenräumen auszuführende Übertragung auf den lebenden Körper der Versuchstiere, liegt auf der Hand; doch sei hervorgehoben, daß eine gewisse Zahl von Krankheitserregern nur beim Menschen vorkommen, und deshalb der eben angegebenen Möglichkeit mehr oder weniger entbehren, man also bei ihnen den etwa eintretenden Verlust der pathogenen Fähigkeit nicht zu verhindern imstande ist.

Kommen Bakterienarten, die auf dem eben angegebenen Wege ihre pathogenen Eigenschaften verloren haben, für die Zwecke der Schutzimpfung nach unseren bisherigen Erfahrungen nicht weiter in Betracht, so ist dies dagegen in hervorragendem Maße der Fall bei derjenigen Form der Virulenzerniedrigung, die wir zum Unterschiede von der bisher besprochenen als **künstliche Abschwächung** bezeichnen und die von jener namentlich auch durch ihre Haltbarkeit abweicht: während dort unter dem Einfluß der verschiedensten Faktoren der frühere Grad der Infektiosität wiederzukehren vermag, trifft das hier niemals zu, und die einmal eingetretene Abschwächung erweist sich somit als eine dauernde Eigenschaft der betreffenden Kulturen. Der erste, der über die hier in Rede stehende Frage umfangreiche Versuche mit den Bacillen der Hühnercholera, dann denen des Milzbrands angestellt hat, war Pasteur, der auch alsbald das Verfahren angab, dessen man sich auch heute noch vorzugsweise bedient, wenn es darauf ankommt, pathogene Mikroorganismen ihrer Infektiosität ganz oder teilweise zu entkleiden.

Pasteur³⁴⁾ gelang es nämlich zu zeigen, daß z. B. die Bacillen des Milzbrands, die eine so unumschränkte Virulenz besitzen, daß schon die geringste Spur genügt, um empfängliche Tiere mit Sicherheit nach kurzer Zeit zu töten, durch die etwa 6 Wochen hindurch fortgesetzte Züchtung in Fleischbrühe bei 42—43° ihre krankmachenden Fähigkeiten selbst für Mäuse und Meerschweinchen, die sonst empfindlichsten Arten, völlig einbüßen. Hält man die Kulturen für kürzere Zeit bei der eben erwähnten Temperatur, so geht nur ein Teil des pathogenen Vermögens verloren, so zwar, daß nur für die größten und der Infektion sonst schon einen etwas stärkeren Widerstand entgegensetzenden Spezies, wie Rinder und Schafe, die Wirkung ausbleibt, während sie sich erhalten zeigt für die genannten kleineren Arten, und man kann so durch die Dauer des Aufenthalts im Brutschrank bei der ungewöhnlich hohen Wärme die allerverschiedensten Grade der Virulenz, von fast erhaltener bis zur völlig geschwundenen erzielen.

Durch Verwendung von zwei so gewonnenen Stufen der Infektiosität, nämlich zuerst durch Benutzung eines stärker, dann eines geringer abgeschwächten Milzbrands, von denen jener ungefähr 20 Tage bei 42—43° gehalten — als premier vaccin bezeichnet — noch für Kaninchen wirksam war, dieser — deuxième vaccin genannt — aber nur 10—12 Tage hindurch dem Einfluß der erhöhten Wärme ausgesetzt gewesen war und ohne das vorhergehende Eingreifen des ersten Impfstoffs junge, besonders empfängliche Schafe und Rinder noch zu töten vermochte, nun aber nur eine mehr oder minder ausgesprochene und meist rasch vorübergehende Erkrankung, ein „Impffieber“ verursachte, gelang es ihm, die meist mit 10tägigem Abstand behandelten Tiere gegen eine natürliche Infektion mit den Milzbranderreger zu sichern und damit der künstlichen Immunisierung, dem Verfahren der **Schutzimpfung** die Bahn zu eröffnen.

Die übrigen Mittel zur absichtlichen Abschwächung der Infektionserreger haben bei weitem nicht diejenige Bedeutung erlangt, wie das hier beschriebene, und wir können sie deshalb wohl an dieser Stelle mit Stillschweigen übergehen. Erwähnt sei nur noch, daß die meisten der hier in Frage kommenden Methoden, wie z. B. der Zusatz von chemischen, den Bakterien nachteiligen Stoffen zu den Kulturen, nicht so eine haltbare Umstimmung, als vielmehr nur eine rasch wieder vorübergehende, augenblickliche Schädigung der Bakterien veranlaßt haben, die man kaum hierher wird rechnen dürfen.

Etwas anders liegen die Dinge nur bei einem Wege, den auch Pasteur in Gemeinschaft mit Thuillier³⁵⁾ betreten hat, um die Bacillen des Schweine-rotlaufs ihrer Virulenz soweit zu entkleiden, daß sie für die Zwecke der Schutzimpfung Verwendung finden konnten.

Zu diesem Behufe benutzten sie nämlich den Durchtritt durch bestimmte Tierarten, so vor allen Dingen durch den Körper des Kaninchens, und Knorr³⁶⁾ beispielsweise konnte Jahre darauf zeigen, daß die Streptokokken ebenfalls durch den Aufenthalt im Kaninchen ihre Infektiosität für Mäuse völlig oder fast völlig einbüßten, während ein von Danysz³⁷⁾ 1900 entdeckter, für Ratten pathogener Bacillus durch fortgesetzte Übertragungen gerade auf Ratten seine Wirksamkeit meist verliert. Ob es sich dabei in der Tat um Verhältnisse handelt, die, wie wir eben gesehen, unter Umständen das vollständige Verschwinden der Virulenz bedingen können, muß freilich zweifelhaft bleiben, und im allgemeinen wird man nach den bisher vorliegenden Erfahrungen wohl mehr der Ansicht zuneigen, daß hier nur eine besondere Entwicklung der pathogenen Fähigkeit in Frage komme, die für eine Art verschwinden, sich aber zugleich für eine andere Art in erheblichem Grade steigern kann, und daß also Verhältnisse obwalten, die mehr an die bei der natürlichen Abschwächung besprochenen erinnern.

Auch eine Steigerung der pathogenen Kraft, eine sogenannte **Verstärkung** der Bakterien ist uns aus mehreren Beispielen bekannt. Freilich handelt es sich hier immer um den auf künstlichem Wege herbeigeführten Vorgang, der namentlich dann eine besondere Ausbildung erfährt, wenn von Hause aus wenig empfängliche Tiere mit den betreffenden Mikroorganismen geimpft werden. Alsdann kommt es zu einer Auslese der von vornherein widerstandsfähigsten Bakterien, und Hand in Hand mit diesem Ereignis hat dann eine allmähliche Zunahme der Virulenz statt.

In der gleichen Weise kann aber ebenso der Körper besonders zugänglicher Arten Verwendung finden, und man wird hier wohl daran denken

müssen, daß auf einem geeigneten Boden, wie alle Pflanzen, auch die Bakterien auf das üppigste gedeihen und ihre Lebenseigenschaften in ausgiebigster Weise entfalten.

Im ganzen genommen also sehen wir, daß auch unter natürlichen Verhältnissen die mannigfachsten Schwankungen in dem krankmachenden Vermögen der Mikroorganismen vorkommen. und man wird ohne weiteres gewiß manche eigentümlichen und sonst kaum begreiflichen Abweichungen, die bei der Wirkungsweise desselben Kleinwesens hervortreten, auf derartige Unterschiede der Virulenz zurückführen dürfen.

Ist nun das Inkubationsstadium nach längerer oder kürzerer Frist überwunden, so beginnt die **eigentliche Infektion** sich abzuspielen. Bei diesem Ereignis kann man wieder die bemerkenswertesten Differenzen feststellen. So kennen wir Mikroben, wie den Milzbrandbacillus, wie die Spirillen der Hühnerspirillose und des Recurrensfiebers, die einige Zeit nach der Übertragung auf empfängliche Tiere plötzlich in rasch zunehmender und schließlich ganz gewaltiger Menge im Blute auftauchen, um bei dem Milzbrand stets den Tod hervorzurufen, bei den beiden anderen Krankheiten aber häufiger oder fast immer wieder zu verschwinden und den Ausgang in Heilung einzuleiten.

Gewiß wird man in diesen Fällen nur von einer geringfügigen und bescheidenen Giftwirkung der betreffenden Infektionserreger sprechen können, und z. B. beim Milzbrand auch mit der Möglichkeit, ja der Wahrscheinlichkeit rechnen müssen, daß die einfache Vermehrung der Bakterien schon dem Körper eine nicht unerhebliche Menge von Nährstoffen entziehe und ihn so in seinem Gleichgewicht auf das empfindlichste störe. Immerhin wird sich auch hier die Bildung von schädlichen Stoffwechselerzeugnissen seitens der Mikroorganismen kaum in Abrede stellen lassen, und wenn es bisher nicht mit Sicherheit geglückt ist. derartige Substanzen in den Kulturen der Krankheitserreger oder in den Säften der befallenen Tiere nachzuweisen, so wird man das verneinende Ergebnis dieser Versuche noch nicht als einen Beweis gegen die eben angeführte Vermutung ansehen dürfen.

Man wird hierzu gewiß um so weniger geneigt sein, als sich bei manchen Mikroorganismen. wie beim Diphtherie- und dem Tetanusbacillus, gerade umgekehrt die Fähigkeit der Toxinproduktion in bemerkenswertester Weise zeigt. So haben z. B. die Erreger des Tetanus die ganz ausgesprochene Neigung, sich nur in der unmittelbaren Umgebung derjenigen Stelle, an der sie Eingang gefunden haben, festzusetzen und zu vermehren, während doch die eigenartigen Folgezustände, zu denen sie Veranlassung geben, nur durch die Wirkung der giftigen Erzeugnisse verursacht werden, die sie absondern und die den peripheren Nerven entlang ihren Weg zum Rückenmark zu nehmen pflegen.

Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Diphtheriebacillus, obwohl es hier nicht so bestimmte Teile der Zentralwerkzeuge sind, die in Mitleidenschaft gezogen werden und ferner oft genug bei sorgfältiger Untersuchung gewisse, freilich nicht allzu erhebliche Mengen der Krankheitserreger auch in den inneren Organen nachgewiesen werden können.

Bei anderen Bakterien begegnet man dann unter Umständen gleichartigen Ereignissen. So beim Leichentuberkel, so bei Furunkeln, die durch die Staphylokokken, oder Abszessen, die durch die Streptokokken bedingt werden, obwohl hier natürlich ebensogut die wechselnde Widerstandsfähigkeit des Körpers ihr Wort in die Wagschale wirft und nicht allein die besondere

Eigentümlichkeit der Krankheitserreger zum Ausdruck kommt. Aber wenn wir auch oft genug kaum imstande sind, die beiden miteinander in die engsten Beziehungen tretenden Kräfte in ihrem Anteil an der schließlichen Wirkung zu trennen, so sei hervorgehoben, daß dennoch der uns gerade hier beschäftigende Einfluß der wandelbaren Giftigkeit der Mikroben ohne Zweifel vielfach in entscheidendem Maße ins Gewicht fällt. So sehen wir also die Streptokokken z. B. das eine Mal wandern und beim Wundrotlauf von dem einen Ohr auf das andere oder auch vom linken auf den rechten Arm übergehen. Wir finden ferner, daß die eben genannten Mikroorganismen, wie die Staphylokokken, die Pneumokokken, die Rotz-, die Tuberkelbacillen usw. sich häufig genug durch Metastasen über den Körper hin verbreiten, und bei dem letzterwähnten Krankheitserreger beispielsweise kann sich ein miliäres Auftreten unzähliger kleiner Herde an den Einbruch eines Tuberkels in eine Vene oder in ein Lymphgefäß anschließen.

Nicht selten aber machen sich auch Erscheinungen geltend, bei denen es alsbald nach dem Einwandern der Mikroben zu einer allgemeinen Verteilung derselben mit dem Blutstrom kommt. Man bezeichnet diese Form der Infektion als die septikämische oder septische, und bei einer ganzen Anzahl von pathogenen Bakterien hat man die ausgesprochene Neigung zu einer derartigen Verbreitung festgestellt, auch ohne daß es sich hierbei um eine besondere Bösartigkeit der betreffenden Bakterien gehandelt hätte. Beim Typhusbacillus, beim Pneumococcus, beim Streptococcus z. B. ist man erst im Laufe der letzten Jahre auf diese Vorliebe für ein Eindringen in die verschiedensten Gewebe des Körpers aufmerksam geworden, und so sei erwähnt, daß man den an erster Stelle genannten Krankheitserreger nicht selten im Blute nachzuweisen vermag, noch ehe er in den Darmentleerungen oder im Harn aufzufinden ist oder die Gruber-Widalsche Probe uns die Diagnose ermöglicht.

Auf den ersten Blick scheinen hier ganz andere Verhältnisse in Frage zu kommen, als sie uns bei denjenigen Vorgängen entgegentreten, die man in Anlehnung an einen vor einem halben Jahrhundert, d. h. lange vor der Zeit der neueren Entdeckungen, eingeführten Sprachgebrauch meist als pyämische oder als septicopyämische bezeichnet. Verstand oder versteht man doch noch unter diesem Namen schwere, meist zu eiterigen Veränderungen Veranlassung gebende Prozesse, bei denen die Krankheitserreger zwar auch auf dem Wege des Blutstroms verschleppt werden, aber als wesentlichste Folge mehr oder minder zahlreiche kleine Herde in den inneren Teilen oder auch in der Muskulatur, den Gelenken usw. erzeugen, die aus embolischen Einlagerungen der Bakterien hervorgehen. Indessen sei bemerkt, daß beim Typhus z. B. doch ganz das gleiche Ereignis statthat, daß auch hier sich an die Verbreitung der Mikroorganismen durch den Kreislauf örtliche Ansiedelungen in den verschiedensten Organen anschließen, nur ohne daß hier gerade Erscheinungen von der nämlichen Schwere, der nämlichen Gefährlichkeit für den befallenen Körper aufzutreten pflegen, wie bei den Eiterkokken.

Giftwirkung der Bakterien.

Die Wirkungen, welche die pathogenen Bakterien in höheren Geschöpfen hervorbringen, werden in ganz überwiegendem Maße durch die Gifte bedingt, die diese Mikroorganismen erzeugen. Begreiflicherweise hat man dem Studium dieser Stoffe deshalb auch seit Jahren die größte Aufmerksamkeit

geschenkt und eine Reihe bedeutsamer Tatsachen erhoben, wenngleich wir von einer zuverlässigen und genauen Kenntnis der hier in Betracht kommenden Substanzen, ihrer Eigenschaften und ihrer Fähigkeiten noch immer weit entfernt sind.

Zunächst hat man bei verschiedenen Krankheitserregern, so namentlich bei denen der Diphtherie und des Tetanus, eigenartige Erzeugnisse kennen gelernt, die sich durch ihre hervorragende Wirksamkeit auszeichnen, schon in Mengen, die nur Bruchteile eines Milligramms betragen, bei Tieren ihre Folgeerscheinungen hervorrufen, und ursprünglich als Toxalbumine bezeichnet wurden, jetzt jedoch, nachdem man ihre Verschiedenheit von den echten Eiweißkörpern erkannt hat, meist einfach Toxine genannt werden. Man gewinnt sie, indem man beispielsweise 1—2 Wochen alte Kulturen der Löffler'schen Stäbchen in Fleischbrühe durch keimdichte Filter schickt, und dann entweder die erhaltene sterile Flüssigkeit als solche verwendet oder sie noch weiter verarbeitet, um die in ihr vorhandenen Gifte zu reinigen und tunlichst von allen anhaftenden Beimengungen zu befreien. Trotz zahlreicher, von den berufensten Forschern ausgeführter Versuche ist dies aber bisher nur zum Teil gelungen, und ebenso wie bei den echten Fermenten muß es als zweifelhaft erscheinen, ob es uns bei dem augenblicklichen Stande unserer Hilfsmittel und Kenntnisse überhaupt glücken wird, das hier in Rede stehende Ziel zu erreichen.

Immerhin ist man doch über eine ganze Anzahl von wichtigen **Eigentümlichkeiten der Toxine** ins klare gekommen. So hat man vor allen Dingen ihre große Empfindlichkeit gegen eine ganze Anzahl von äußeren Schädigungen festgestellt, wie gegen den Einfluß der Hitze, des Lichtes, des Sauerstoffs der Luft, anderer Oxydationsmittel usf. Bei der Erwärmung z. B. gehen sie durch eine Temperatur von 45° schon allmählich, schneller durch eine solche von 50°, durch die Einwirkung von 75—80° dagegen bereits in kürzester Frist zugrunde. Besser wird trockene Hitze vertragen, und feste Gifte können bis auf 100° und darüber gebracht werden, ohne deutlichen Schaden zu erleiden.

Gelangen die Toxine nun in den Körper eines empfänglichen Tieres, so bemächtigen sie sich mit großer Schnelligkeit derjenigen Teile, denen gegenüber sie ihre besondere Wirksamkeit auszuüben vermögen und verschwinden also aus dem übrigen Organismus. Bevor sie an der Stätte ihrer eigenartigen Leistungen fest gebunden werden, verläuft noch eine mehr oder minder kurze Zeit, in der es unter Umständen einer starken Gabe des Antitoxins möglich ist, das Toxin an sich zu reißen, die Schädigung der Zellen zu bannen und also eine eigentliche Heilung herbeizuführen.

Indessen gelingt es meist nur unmittelbar nach der Einverleibung des Giftes, seinen Einfluß in der eben angedeuteten Weise zu lähmen, und schon eine verhältnismäßig sehr kurze Anwesenheit im Stoffwechsel zugänglicher Geschöpfe genügt in der Regel, um es mit unlöslicher Festigkeit an die seiner verderblichen Tätigkeit unterworfenen Gebiete zu binden und so die krankmachenden oder sogar tödlichen Folgen seiner Anwesenheit hervorzurufen.

Nur von Hause aus unempfindliche Tiere erweisen sich der Wirkung nicht als zugänglich. So kann man z. B. nach den Angaben von Metschnikoff³⁸⁾ Fischen oder Schildkröten ganz gewaltige Mengen eines außerordentlich giftigen Tetanustoxins einspritzen, ohne daß sich irgend eine Schädigung bemerkbar machte, und auch bei Hühnern und Tauben ist ohne

Zweifel die Empfindlichkeit stark herabgesetzt, so daß große Massen des Giftes ohne Nachteil vertragen werden und erst bei einer sehr erheblichen Steigerung der eingespritzten Quantität sich die kennzeichnenden Erscheinungen der beginnenden Erkrankung zeigen.

Gerade diese Tatsachen nun sind es, die Ehrlich zur Ausarbeitung seiner sogenannten **Seitenkettentheorie** veranlaßt haben, die uns einen Einblick verschaffen soll in die sonst freilich kaum begreiflichen hier vorliegenden Verhältnisse. Gewiß ist diese Ehrlichsche Anschauung bisher nur beim Diphtheriegift durch mühevollen Untersuchungen soweit gefördert worden, daß eine einigermaßen abschließende Reihe von Vorstellungen vorliegt; gewiß ist ferner die ganze hier in Betracht kommende Fülle von Annahmen im wesentlichen hervorgegangen aus der Notwendigkeit, die gegenseitigen Beziehungen des Toxins und des Antitoxins zu erklären, sie unserem Verständnisse zuzuführen, und so werden die hauptsächlichen Gesichtspunkte wohl bei der Erörterung der Immunität bezw. der Serumtherapie den Leser des genaueren beschäftigen; gewiß ist endlich auch von den Ehrlichschen Vermutungen manches Stück nur im Drange des Augenblicks geboren und wird seine Lebensfähigkeit erst im weiteren Wechsel der Dinge erweisen müssen — im ganzen aber ist das Gebäude, das Ehrlich vor unser aller Augen errichtet, in der Tat als ein erstaunliches Zeugnis des Scharfsinns und der Arbeitskraft eines Forschers anzusehen.

Nach der von Ehrlich^{39, 40, 41)} herrührenden Ansicht ist das Toxin aus einer großen Anzahl von einzelnen Gruppen zusammengesetzt, die alle zwei verschiedene Teile aufweisen und besitzen, einen haptophoren nämlich, der in einen ebenso gebildeten der Körperzellen hineinpaßt und diesen mit Beschlag belegt, und einen toxophoren, der die Giftwirkung trägt und sie also durch Vermittelung des eben genannten bindenden Teils auf die Zellen ausübt. So vollzieht sich zunächst also eine Anlagerung des Giftes an die Zelle, veranlaßt durch die beiderseitigen haptophoren Gruppen; hierauf erst erfolgt in einem zweiten Akte des ganzen Ereignisses der eigenartige Einfluß der toxophoren Gruppe durch die verankerte Seitenkette hindurch auf die Zelle und durch diese Station weiter auf den ganzen Organismus.

Ist zum Zwecke der Immunisierung eine gewisse, unter der krankmachenden, jedenfalls aber unter der tödlichen Menge bleibende Quantität des Giftes dem Körper einverleibt worden, so haben die eben kurz besprochenen Vorgänge in der hier angegebenen Weise wieder statt; doch erzeugt nun die Zelle für ihre gebundenen Seitenketten neue und zwar in so großer Zahl, daß sie abgeworfen werden, frei im Blute, in den Gewebssäften usf. erscheinen und jetzt abermals eingespritzte und hier auftauchende Mengen des Toxins binden und daher abfangen, ehe sie noch Gelegenheit gefunden haben können, sich der festen Bestandteile des Körpers zu bemächtigen. So also entsteht die Unempfindlichkeit gegen immer größere Gaben des Giftes, so aber auch der schützende und heilende Einfluß des Serums von Tieren, die mit wechselnden Mengen des Toxins vorbehandelt sind.

Gehen wir zurück auf die unmittelbare Wirkung des Diphtherietoxins, so sei zunächst erwähnt, daß Ehrlich als einfach tödliche Gabe desselben eine Menge bezeichnet hat, die in ccm der Lösung oder in g des festen Giftes ausgedrückt, gerade genügt, um ein Meerschweinchen von 250 g

Gewicht, also im Alter von etwa 6 Wochen, im Laufe von 4—5 Tagen zu töten. Wir haben mit dieser Quantität die physiologische Gifteinheit vor uns.

Allerdings muß diese letztere stets von neuem bestimmt werden, da einmal die einzelnen Stämme der Bacillen Gifte von sehr verschiedener Wertigkeit liefern, ferner aber auch ein einmal in seiner Wirkungshöhe ermitteltes Gift trotz aller Vorsicht, d. h. trotz der Aufbewahrung im Dunklen, geschützt gegen den Einfluß der Luft, der Wärme usf. doch in seiner Kraft nachläßt und daher erst in einer größeren, als der ursprünglich benutzten Dosis noch die gleichen Veränderungen hervorzurufen vermag. Diese Abweichungen in der giftigen Fähigkeit sind einmal zurückzuführen auf die Umwandlung einer Anzahl „toxophorer“, die Giftigkeit veranlassender Gruppen in Toxoide, und bei ihnen unterscheidet Ehrlich wieder zwischen Prototoxoiden und Syntoxoiden, die hinsichtlich ihrer Verwandtschaft zum Antitoxin, ihrer das letztere verankernden Kraft, voneinander verschieden sind. Außerdem aber kommen nun noch andere Erzeugnisse in Betracht, die sich neben dem Toxin finden, und als Toxone von ihm getrennt werden müssen. Sie stellen sich dar als völlig oder doch verhältnismäßig ungiftige „Haptine“, d. h. als Stoffe, die der schädigenden Eigenschaften für den tierischen Körper völlig entbehren, die aber doch das Antitoxin zu binden imstande sind und also bei der Bemessung seiner schützenden oder heilenden Fähigkeiten auch ins Gewicht fallen.

Die Besonderheiten, die sich bei der genaueren Prüfung des Diphtheriegiftes in seinem Verhalten zum Gegengift der Forschung darbieten, gehen wie gesagt, über den hier maßgebenden Rahmen hinaus und werden erst im nächsten Abschnitt zu eingehenderer Behandlung gelangen. An dieser Stelle sei nur als zusammenfassendes Ergebnis noch einmal hervorgehoben, daß das Gift der Löfflerschen Stäbchen, ebenso wie das der Tetanusbacillen, vielleicht auch das der Staphylokokken aufgebaut ist aus einem eigentlichen Kern, der das toxische Vermögen trägt, und mehr oder minder zahlreichen Nebengruppen, die entweder aus dem Toxin hervorgegangen sind und sich mit der Zeit in immer größerer Menge zu zeigen pflegen oder aber neben demselben von vornherein bestehen, und daß die einen wie die anderen hinsichtlich ihrer Fähigkeit, das Antitoxin zu binden, hinter dem Toxin selbst kaum oder gar nicht zurückbleiben.

Bei einer zweiten Reihe von Mikroorganismen sind es Stoffe von durchaus abweichender Beschaffenheit, denen die giftige Kraft innewohnt. So hat man bei den Cholera vibriolen, bei den Typhusbacillen und ihren Verwandten, den sogenannten Paratyphusbacillen, beim *Bacillus pyocyaneus* usf. Toxalbumine oder diesen ähnliche Körper, die sich vom Leibe der Mikroorganismen ohne weiteres trennen lassen und auch von den letzteren während ihres Lebens abgeschieden werden, um schädliche Wirkungen hervorzurufen, nicht nachzuweisen vermocht, vielmehr Substanzen angetroffen, die mehr oder weniger fest am Leibe der Bakterien selbst hafteten, die nur durch bestimmte, tunlichst vorsichtige Eingriffe aus ihnen erhalten werden konnten und dann ihre krankmachenden Eigenschaften an den Tag legten. Freilich sei erwähnt, daß gegen Giftstoffe der hier erwähnten Reihe, gegen die **Endotoxine**, bisher echte Gegengifte, Antitoxine, nicht oder doch nur gelegentlich und andeutungsweise nachzuweisen waren, und mit dieser Tatsache haben wir einen weiteren wesentlichen Unterschied gegenüber den erst

erwähnten Giften festgestellt. Bei der Cholera z. B. oder beim Typhus ist man bisher nur selten derartigen Gegenstoffen begegnet, und hier wie bei den anderen, oben ganz kurz erwähnten Krankheiten sind es vornehmlich baktericide Substanzen oder baktericide Wirkungen, die dem Serum der künstlich immunisierten Tiere bzw. der zur Heilung gelangenden Menschen innewohnen.

Nach manchen Richtungen wieder verschieden von diesen Giften sind die **Proteine**, die im allgemeinen von den besprochenen Toxinen durch ihre große Festigkeit gegen höhere Wärmegrade abweichen. Allerdings kommen hier auch erhebliche Abweichungen von dieser Regel vor, und so sind gerade die in die Klasse der Proteine gerechneten Inhaltsstoffe der Cholera-vibrionen, der Influenzabacillen, der Gonokokken, in etwas geringerem Grade die der Typhusbacillen und ihrer Verwandten durch große Empfindlichkeit gegen äußere Angriffe, wie den Einfluß der Temperatur, der Chemikalien usf. ausgezeichnet. Andere Bakterien indessen, so die Pneumobacillen, die Eiterkokken, vor allen Dingen aber die Tuberkelbacillen erweisen sich als widerstandsfähiger, und beispielsweise die letzteren kann man erheblichen Wärmegraden, der Austrocknung und anderen, nicht minder kräftigen Eingriffen aussetzen, ohne daß ihre eigentümliche Fähigkeit verloren ginge, die sich namentlich in ihrem Vermögen zu erkennen gibt, im bereits infizierten und zwar mit dem betreffenden Krankheitserreger behafteten Körper besonders schwere und heftige Erscheinungen auszulösen.

Endlich sei erwähnt, daß neuerdings Bail⁴²⁾ in Prag nach dem Vorgange von Kruse⁴³⁾ die Wirkung der pathogenen Bakterien auf Stoffe hat zurückführen wollen, die die Widerstandsfähigkeit der Zellen und Säfte aufheben und als Aggressive bezeichnet worden sind. So sollen z. B. in Ausschwitzungen der Brust- und Bauchhöhle, die durch die Einspritzungen von Cholera-vibrionen oder der Bacillen des Typhus, der Hühnercholera usf. erzeugt sind, derartige eigentümliche Kräfte vorhanden sein; entfernt man aus ihnen die Mikroben durch Ausschleudern und tötet den Rest ab, so soll man zeigen können, daß sie ohne selbst giftig zu sein, andere Infektionen bösartiger und schneller tödlich werden lassen.

Indessen sei hier bemerkt, daß von verschiedenen Seiten, namentlich aus dem Kochschen Institute zu Berlin, das Vorhandensein derartiger Eigenschaften und Fähigkeiten der keimfreien Erzeugnisse von Bakterien geleugnet bzw. stark bezweifelt worden ist, und so werden wir noch das Ergebnis weiterer Prüfungen dieser Frage abwarten müssen, ehe wir hier zu einem endgültigen Urteil gelangen können.

Haben wir bisher nur diejenigen Arten von Giften besprochen, die ihren Einfluß auf den ganzen Körper im allgemeinen erstrecken, so verdient weiter hervorgehoben zu werden, daß daneben auch noch eine Reihe von Stoffwechselerzeugnissen der Mikroorganismen bekannt geworden ist, denen man eine besondere, nur auf ein bestimmtes Gebiet gerichtete Wirkung zusprechen muß. Namentlich sei hier derjenigen Substanzen Erwähnung getan, die sich gegen das Blut, die roten Blutscheiben richten und die deshalb den Namen **Hämolysine** erhalten haben. Bringen wir z. B. eine kleine Menge gewaschener und durch wiederholte Behandlung mit sterilisierten Kochsalzlösung von den letzten Spuren des Serums befreiter roter Blutkörperchen in Berührung mit filtrierte und der lebenden Keime beraubten Kulturen des Staphylococcus oder des Streptococcus oder des Tetanusbacillus,

so sehen wir eine mehr oder minder weitgehende Auflösung der Erythrocyten eintreten, und in vielleicht noch deutlicherer Form macht sich die gleiche Erscheinung bemerkbar, wenn man die Mikroorganismen auf Platten aussät, die aus Nähragar bestehen, außerdem aber einen gewissen Zusatz von Blut, beispielsweise des Menschen oder des Kaninchens, erhalten haben. Die aufkeimenden Kolonien der eben genannten Bakterienarten zeigen sämtlich einen mehr oder weniger breiten, hellen, durchsichtigen, von roten Blutkörperchen völlig befreiten Hof um sich herum, und man kann diese Tatsache beispielsweise sehr gut benutzen, um die echten, parasitisch oder pathogen veranlagten Haufen- und Reihenkokken zu trennen von den saprophytischen Vertretern dieser Gruppen von Mikroorganismen, die sich sonst nur selten und auf umständlicheren Wegen, meist durch den Tierversuch, von ihnen unterscheiden lassen.

Die echten Hämolysine zeigen nach den Untersuchungen von Ehrlich und seinen Mitarbeitern eine Zusammensetzung, die sie dem Gifte der Diphtheriebacillen an die Seite stellt, und man hat sie eben deshalb auch wohl als Hämotoxine bezeichnet. So werden sie wie jenes durch eine 15—20 Minuten lang währende Erhitzung auf 55—60° in ihrer eigenartigen Wirkung auf die roten Blutzellen zerstört, namentlich aber hat man bei ihnen das Vorkommen von Toxoiden nach der Ehrlichschen Benennung beobachtet, d. h. wenn man z. B. die blutlösende Flüssigkeit einige Zeit aufbewahrt oder sie den eben erwähnten Wärmegraden unterwirft, so geht das lytische Vermögen verloren, aber es findet noch eine feste Bindung an die roten Blutkörper statt, die nun auch der Auflösung durch frisches und unverändertes Hämotoxin entzogen werden. Der unwirksame Stoff hat also dem wirksamen den Weg verlegt, oder wie man mit dem Kunstaussdruck zu sagen pflegt, verstopft. Diese Erscheinung aber ist die Veranlassung gewesen, daß man auch für das Hämolysin eine Zusammensetzung aus zwei verschiedenen Gruppen angenommen hat, einer bindenden und einer lösenden, von denen die letztere nur eingreifen könne, wenn zuvor die erstere sich verankert habe. Außerdem erfolge ihre Zerstörung durch äußere Eingriffe, wie durch Hitze, rasch und leicht, und danach sei ihr Ersatz durch ein neues und nicht verändertes Gift unmöglich, da der unberührt gebliebene, bindende Teil besetzt sei von der nur in ihrer spezifischen Kraft gelähmten, sonst aber noch vorhandenen, die lösende Fähigkeit tragenden Substanz. Nach der Anschauung von Ehrlich besitzt im übrigen das Gift, wie wir dies bei dem Toxin der Diphtheriebacillen schon kennen gelernt haben, eine noch sehr viel verwickeltere Beschaffenheit und setzt sich zusammen aus einer Mischung mehrerer Arten, die alle untereinander äußerst ähnlich sind, aber doch durch eine verschiedene Verwandtschaft zu den roten Blutscheiben voneinander abweichen.

Hat man für alle diese Gifte, die nach manchen Richtungen hin eine große Ähnlichkeit mit den Fermenten, den Enzymen darbieten, bisher auf eine Reindarstellung durchaus verzichten müssen, so sei hier erwähnt, daß doch schon vor 20 und mehr Jahren Brieger chemisch genau zu umschreibende Stoffe aus den Kulturen bestimmter Mikroorganismen hatte gewinnen wollen, in denen wir aber heute nur Abbauerzeugnisse der echten Toxine erblicken, und daß wir also die Substanzen, die eigentlich die krankmachende Fähigkeit der Bakterien bedingen, zwar nach vielen Seiten auf das genaueste erforscht haben, daß aber ihre Stellung im Gebäude

des Naturreichs, ihre chemische Beschaffenheit noch völlig unklar und dunkel ist.

Reaktion von seiten des Organismus.

Haben wir bisher die pathogenen Kleinwesen in ihren wichtigsten Eigenschaften einer überschauenden und gedrängten Betrachtung unterworfen, so wird nunmehr der andere Teil in dem Kampfe zwischen dem Körper und seinen Angreifern, nämlich der menschliche bzw. tierische Organismus unsere Aufmerksamkeit in Anspruch nehmen.

Die Gegenwirkung, die sich hier zu erkennen gibt, kann entweder allgemeiner oder örtlicher Natur sein. Was die erste angeht, so haben wir es namentlich mit mehr oder minder erheblichen Veränderungen der Wärme, meist einer Heraufsetzung, unter Umständen aber auch einer Abnahme derselben zu tun. Das **Fieber** ist bekanntlich eines der häufigsten Kennzeichen einer ansteckenden Krankheit, und alle Arten, alle Formen einer Erhöhung der Temperatur machen sich hier geltend, ohne daß es jedoch bis jetzt gelungen wäre, eine befriedigende Erklärung für diese höchst auffällige Erscheinung zu geben. Indessen sei bemerkt, daß wohl die Abwehrvorrichtungen, die der Körper gegen das Eindringen oder die Vermehrung der Mikroben aufbietet, Hand in Hand mit einer Steigerung der Eigenwärme gehen und also in letzter Linie das Fieber bedingen. Nur bei ganz umschriebener, rein örtlicher Vermehrung der Kleinwesen, so z. B. bei eiterigen Veränderungen, die eine geringfügige Wucherung der Staphylokokken hervorruft, kann die Erhöhung der Temperatur vermißt werden oder doch in ganz bescheidenen Grenzen bleiben. In der Regel jedoch ist das Gegenteil der Fall, und bekannt sind seit alter Zeit diejenigen Erkrankungen, wie die Recurrens oder die Pneumonie, bei denen das ganz eigenartige Verhalten der Körperwärme als eins der bemerkenswertesten Zeichen des Verlaufes gilt.

Gerade bei der Lungenentzündung, ferner aber auch beim Typhus, bei der Cholera usw. wissen wir weiter durch die Ermittlungen der neuen, der bakteriologischen Zeit, daß nach eingetretener vollständiger Besserung oder sogar Heilung des Falles in subjektiver Hinsicht doch noch Mengen der Krankheitserreger im Körper hausen und von ihm ausgeschieden werden können, ohne daß die Wärme um eine Spur erhöht wäre, und man kann gewiß aus solchen Erscheinungen den Schluß ziehen, daß nicht die Anwesenheit der Bakterien, auch nicht die Abscheidung gewisser Stoffwechsel-erzeugnisse das Fieber veranlassen, sondern wir in ihm eine Rückwirkung des Organismus auf die Anwesenheit seiner Widersacher erblicken dürfen, die mit dem Augenblicke aufhört und aussetzt, wo eine gehörige Menge von Schutzstoffen gebildet worden ist und sich damit die vorher gefährlichen Feinde in harmlose Schmarotzer verwandeln.

In freilich seltenen Fällen und als unmittelbar bedrohliches Ereignis hat man namentlich im Tierversuch ferner einen starken Absturz der Eigenwärme beobachtet, die sich z. B. nach Einverleibung großer Mengen der Choleravibrionen im Laufe weniger Stunden um $8-10^0$ und mehr verringerte und damit das Aufhören aller derjenigen Erscheinungen deutlich werden ließ, deren sich der Körper sonst bedienen kann, um den Angriff seiner Feinde abzuschlagen.

Auch dem **Verhalten der weißen Blutzellen** kann man allge-

meine Wichtigkeit zuschreiben, wenngleich die Leukocyten wohl gerade dem Eindringen der Bakterien in den unveränderten, nicht auf dem Wege einer natürlichen oder künstlichen Immunisierung geschützten Organismus gegenüber nicht diejenige bedeutungsvolle Rolle zu spielen berufen sind, die ihnen nach den Untersuchungen von Metschnikoff⁴⁴⁾ und seinen Schülern im letzteren Falle zusteht. Immerhin sei erwähnt, daß doch bei der großen Mehrheit aller ansteckenden Krankheiten, so bei der Diphtherie, der Meningitis, der Pneumonie, den eitrigen Entzündungen usf. eine mehr oder minder starke Vermehrung der weißen Blutkörperchen, eine Hyperleukocytose, auftritt, die unter Umständen einen hohen Grad erreichen kann. Dabei mag es als noch nicht völlig entschieden bezeichnet werden, wie diese Vermehrung der Blutzellen überhaupt zustande kommt, ob man es hier mit einer Einwanderung derselben in die Blutbahn unter dem Einfluß von chemisch wirksamen Reizen, also mit einer positiven Chemotaxis zu tun hat, oder aber andere, vielfach recht verwickelte Ereignisse hier Platz greifen.

Im übrigen hat, meist gerade unter der Einwirkung der Metschnikoffschen Annahme von der Wichtigkeit der von ihm Fresszellen, Phagocyten, benannten weißen Blutkörperchen, insbesondere der vielkernigen Abart derselben, für die Verteidigung des tierischen Körpers gegen den Angriff der Bakterien, wie sie namentlich im schutzgeimpften Organismus zum Ausdruck kommt, eine fast unübersehbare Zahl von Arbeiten über die Rolle der Leukocyten bei den verschiedensten Infektionen das Licht der Öffentlichkeit erblickt, und nahezu bei jedem hierher gehörigen Leiden ist die Rolle eben dieser geformten Teile des Organismus auf das genaueste untersucht worden. Indessen hat sich eine Einheit in den Anschauungen selbst über viele grundlegende Fragen noch nicht erzielen lassen, und so wollen wir denn unter ausdrücklichem Hinweis auf diese Tatsache das hier erörterte Gebiet verlassen und uns anderen Fragen zuwenden.

Zunächst sei bemerkt, daß eine gewisse Reihe von Bakteriengiften die allermannigfachsten Einwirkungen auf Organe oder Gewebe verschiedener Beschaffenheit und Herkunft zu erkennen geben, daß jedoch dieser Einfluß jede gesetzmäßige oder nur allgemein gültige Bedeutung meist vermissen läßt und deshalb bei einer übersichtlichen Darstellung der Eigenschaften der krankheitserregenden Mikroorganismen wohl übergangen werden kann. So sei nur der Vollständigkeit halber angeführt, daß beispielsweise nicht selten eine Milzschwellung, daß ferner Ernährungsstörungen, wie parenchymatöse Entartungen des Herzens, der Nieren, daß eine myeloide Degeneration der Milz und anderer Teile, daß beim Tetanusbacillus, aber auch bei anderen Kleinwesen Veränderungen im Nervensystem und im Rückenmark vorkommen, und daß endlich kaum ein Bezirk des ganzen Körpers genannt werden könnte, der nicht unter Umständen von den Mikroben und ihren Giften in Mitleidenschaft gezogen würde.

Erörtern wir im Anschluß an diese Betrachtungen über die allgemeinen Reaktionen des Organismus auf das Eindringen der Krankheitserreger noch die örtlichen Veränderungen, die sich an die Ansiedelung der Bakterien anschließen, so kommt hier namentlich in Betracht die Stufenfolge von serösen, fibrinösen und eitrigen Entzündungen, die nach dem Auftreten zahlreicher, ja wir dürfen wohl sagen, der meisten Kleinwesen statthaben. So können wir beispielsweise eiterige Vorgänge bald häufiger, bald seltener beobachten beim Tuberkelbacillus, bei dem Bacillus des Typhus, auch des Paratyphus,

dem bacterium coli, bei den Kokken der Lungenentzündung, des Trippers u. s. f.; mit besonderer Regelmäßigkeit aber tritt gerade diese Veränderung auf bei den Staphylokokken und Streptokokken, die eben deshalb von dem gewöhnlichen Sprachgebrauch meist auch als Kugelbakterien „der Eiterung“ bezeichnet werden. Freilich kann man auch bei ihnen wahrnehmen, daß sich diese Veränderung keineswegs nach jedem Eindringen bemerkbar macht. Vielmehr fehlt es nicht an Beobachtungen, die dartun, daß unter Umständen jeder örtliche Vorgang ausbleibt, daß im Gegenteil sogar die Stelle, die als Eingangspforte gedient hat, in keiner Weise gekennzeichnet erscheint und wir also von einer verborgen bleibenden, von einer kryptogenetischen Infektion sprechen können, die in der Regel einen besonders schweren, nicht selten in kürzester Zeit, in kaum 24 Stunden bereits zum Tode führenden Ausgang nehmen kann. In den meisten Fällen dagegen pflegt da, wo die Kokken eingedrungen sind, auch eine mehr oder weniger beschränkt bleibende Entzündung einzusetzen, die oft nur einen kleinsten, vom Volksmund als „Pickel“ bezeichneten Herd verursacht, oft aber von vornherein einen weiteren Umfang zeigt und mit einer starken Rötung, Schwellung und Entzündung einhergeht und eine ausgedehntere Veränderung in dem umgebenden Gewebe veranlaßt.

Bei allen diesen Vorgängen spielt eine als **Chemotaxis** bezeichnete Anlockung der weißen Blutzellen aus den Gefäßen heraus an den Ort der Ansiedelung der Eiterungserreger eine bedeutsame Rolle. Die hier sich ansammelnden Leukocyten nämlich besitzen die Fähigkeit, die Wucherung der Kokken bis zu einem gewissen Grade einzudämmen und zu verhindern. Teils geschieht das durch Abschwächung bzw. Abtötung, die sich außerhalb der Zellen vollzieht, teils aber durch Aufnahme der Bakterien in das Innere der als Phagocyten wirksamen weißen Blutkörper, wobei es als eine heute wohl entschiedene Tatsache bezeichnet werden kann, daß die Bakterien auch ohne jede vorherige Schädigung von den geformten Elementen verzehrt und aufgefressen werden. Im übrigen aber machen nun auch die bedrohten Mikrobien von ihren Angriffs- und Schutzaffen Gebrauch, indem sie Stoffe absondern, denen gerade die Fähigkeit innewohnt, auch die Leukocyten zu vernichten, und in dem Wechselspiel des so freiwerdenden Leukocidins und eines wieder von den Zellen abgeschiedenen Antileukocidins schwankt die Wagschale des Erfolges auf und nieder — bleiben die Zellen Sieger, so wird die Ansiedelung der Kokken eingekapselt und abgegrenzt von den weißen Blutkörperchen, denen sich auch Bindegewebszellen, namentlich in ihren jungen, beweglichen Formen zugesellen, und der Herd der Eindringlinge geht entweder zugrunde, oder aber er kann auch in dem so eingehegten Zustande Jahre und Jahrzehnte überdauern, ohne daß seine Insassen absterben, und dann bei Gelegenheit wieder aufbrechen und Folgen der schwersten Art hervorrufen. Im anderen Falle dagegen, d. h. wenn die Kokken das Schlachtfeld behaupten, kommt es zu weitergehenden Vereiterungen, die immer neue Gebiete ergreifen und entweder den Tod des betreffenden Geschöpfes veranlassen, oder doch erst nach mehr oder weniger ausgedehnten Veränderungen schließlich noch in Heilung übergehen.

Die damit ganz kurz geschilderte Verschiedenheit in der Wirkung der Infektionserreger ist auf zwei Ursachen zurückzuführen, nämlich einmal auf die von Hause aus innerhalb weiter Grenzen wechselnde Bös-

artigkeit der Bakterien, die bald eine hochgradige und sehr weitgehende, bald eine schwächer entwickelte und sich auf mittlerer Linie bewegende, bald endlich nur eine geringfügige Virulenz besitzen und schon hierdurch Folgezustände der allermannigfachsten Art hervorrufen. Aber auf der anderen Seite ist auch die Widerstandskraft des befallenen Körpers eine außerordentlich verschiedene. Abgesehen von dem Einfluß, den das Alter, der Ernährungszustand, vorausgegangene und nur halb überwundene Krankheiten der gleichen oder anderer Art hervorrufen, sei hier nur erinnert an die Bedeutung, die eine zweite Ansteckung des Organismus besitzen kann und die in der später noch einmal etwas genauer zu besprechenden sog. Mischinfektion zum Ausdruck gelangt. Indessen auch wenn wir so besondere Verhältnisse hier zunächst unberücksichtigt lassen, so ist doch die Empfänglichkeit des Menschen für pathogene Mikroben eine innerhalb der weitreichendsten Grenzen schwankende, und je mehr sich unsere Kenntnis über die Eigenart der Infektionskrankheiten ausgedehnt hat, um so häufiger haben wir uns davon überzeugen müssen, daß z. B. die Streptokokken, die Typhusbacillen und die Choleravibrionen, um aus jeder dieser drei Formklassen der Bakterien nur ein besonders beweiskräftiges Beispiel zu nennen, bei dem einen Geschöpf als harmlose Schmarotzer auftreten und keine Spur einer krankmachenden Bedeutung erkennen lassen, während sie ein anderes Mal wieder schon in kürzester Frist die schwersten Folgezustände erzeugen und sogar zum Tode führen können.

Haben wir damit die allgemeinen Bedingungen des Eindringens und der Ansiedelung der krankheitserregenden Kleinwesen im tierischen oder menschlichen Körper kurz behandelt, so wird es weiterhin unsere Aufgabe sein, nun noch eine Reihe von Tatsachen zu besprechen, die vielleicht für das Verständnis der grundlegenden, hier in Betracht kommenden Gesetze nur eine geringe Bedeutung haben, aber doch nach anderen Richtungen hin so große Wichtigkeit besitzen, daß sie nicht unerörtert bleiben dürfen.

So sei zunächst einmal hervorgehoben, daß pathogene Bakterien auch auf der Haut bzw. den Schleimhäuten, ja sogar in den inneren Gewebsteilen des Körpers vorzukommen vermögen, ohne eine Erkrankung auszulösen, und daß das ebenso der Fall sein kann nach der Abheilung des Leidens, bei dem die betreffenden Mikroben als erregende Ursache tätig gewesen sind, wie auch ohne jede derartige Vorbereitung, so daß man also hier die Mikroorganismen völlig außerhalb ihres sonstigen Wirkungskreises antrifft. Gerade bei den Bestrebungen, die jetzt auch mit Unterstützung seitens des Staates eingeleitet worden sind, um den Typhus und verwandte Infektionen in den westlichen Teilen des Reiches zu unterdrücken oder einzudämmen, ist man besonders häufig darauf aufmerksam geworden, daß anscheinend ganz gesunde Menschen in ihren Entleerungen massenhafte Typhusbacillen absetzen und sich daher als ungemein gefährliche Verbreiter dieses Ansteckungstoffes bewähren. Auch bei den Choleravibrionen, den Diphtherie-, den Tuberkelbacillen, den Meningokokken, Pneumokokken, den Strepto- und Staphylokokken usf. hat man die gleiche Beobachtung gemacht, und es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß überhaupt bei allen infektiösen Krankheiten die gleichen Verhältnisse obwalten. Besondere Erwähnung verdient hier wohl noch die vielberufene und umstrittene Frage nach dem Vorkommen pathogener Keime in den weiblichen Geschlechtsteilen, insofern als sich hieran unmittelbar die Bejahung

oder die Verneinung der Möglichkeit einer Selbstinfektion nach der Entbindung anschließt. Nach dem Ergebnis der übergroßen Mehrzahl aller einschlägigen Untersuchungen, ebenso wie nach allgemeinen Erwägungen wird man heute wohl nicht mehr daran zweifeln können, daß krankheitserregende Keime in dem eben erwähnten Gebiete vorkommen, daß dieses ebenso wie dem Eindringen aller möglichen anderen Dinge, so auch demjenigen pathogener Mikroben zugänglich ist, und daß diese letzteren zwar in der Regel ihre schädlichen Folgen nicht hervortreten lassen, hiervon indessen unter Umständen, und zwar namentlich wenn eine vorausgegangene Geburt die Bedingungen des Kreislaufs im wesentlichen Maße verändert hat, doch eine Ausnahme machen und schwere Krankheitszustände hervorzurufen vermögen. Auch bei den anderen eben erwähnten Infektionserregern kann natürlich eine geeignete Gelegenheit das bis dahin harmlose Vorkommen der pathogenen Klebewesen in das Gegenteil verwandeln, ihnen die verschlossene Bahn in das Innere des Körpers eröffnen, und wenn wir uns nun nach den Gründen für die hier beschriebene Erscheinung fragen, so werden wir gewiß im allgemeinen antworten können, daß bestimmte Einflüsse geltend gewesen und weiterhin in Fortfall gekommen sind, die den Organismus unempfänglich für die Gifte der betreffenden Mikroben und die letzteren also zu harmlosen Saprophyten machten.

Welcher Art diese besonderen Umstände eigentlich sind, ist vorläufig noch schwer zu sagen. Wir dürfen wohl annehmen, daß diejenigen Momente, welche sonst zur Immunisierung des Körpers nach geschehener Infektion Veranlassung geben, hier bereits vorher gebildet sind und so eine mehr oder weniger hoch entwickelte Unempfänglichkeit des befallenen Einzelwesens zustande kommen lassen, die jedoch das Eindringen und die Vermehrung der Mikroorganismen keineswegs verhindern. So werden bei der Diphtherie z. B. entweder die sonst ergriffenen Schleimhäute aus dem einen oder dem anderen Grunde unzugänglich sein für die Ansiedelung der Stäbchen, oder aber es wird sich im Kreislauf bereits eine so erhebliche Menge abgestoßener Seitenketten vorfinden, daß die Gifte der Bacillen abgefangen werden, ehe sie noch in die Zellen zu gelangen vermögen. Bei den Choleravibrionen und den Typhusbacillen kann die Darmschleimhaut nicht in der üblichen Weise von den Mikroorganismen besetzt werden, und die Toxine derselben kommen hier also überhaupt nicht in den Körper, und in der einen oder der anderen Weise wird man auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse sich doch wenigstens ein ungefähres Bild von den tatsächlich vorliegenden Verhältnissen machen können.

Sog. erbliche Übertragung der Infektionserreger.

Eine eigene Weise der Verbreitung besteht dann in der erblichen Übertragung der Infektionserreger. Allerdings kann von einer solchen im strengeren Sinne des Wortes nur die Rede sein, wenn wirklich im Augenblicke der Zeugung, sei es das Ei von mütterlicher, sei es der Samen von väterlicher Seite her den Mikroorganismus auf das neu gebildete Wesen überträgt, während die spätere Infektion des letzteren im Mutterleibe bereits auf einem ganz anderen Brette steht und nur eine intrauterine, durch den Blutstrom vermittelte Ansteckung bedeutet. Ob die ersterwähnte Art der Infektion überhaupt vorkommt, kann freilich immer noch als zweifelhaft bezeichnet werden, obzwar bei der Syphilis eine ganze Anzahl, namentlich von früheren Beobachtungen vorliegt, die sehr in diesem Sinne sprechen

und eigentlich jedes Bedenken beseitigen müßten, das gerade einer derartigen Annahme im Wege stände.

Allerdings macht auch die Übertragung der afrikanischen Recurrensspirillen auf den Menschen durch Zecken und deren Junge eine Vererbung dieser Kleinwesen in den eben genannten Insekten höchst wahrscheinlich, und wenn wir diese Tatsache zusammenhalten mit ganz der gleichen Feststellung, die man für die Verbreitung des Texasfiebers und der Pebrine der Seidenraupen bei niedersten tierischen Schmarotzern gemacht hat, so werden wir kaum noch länger die Möglichkeit einer solchen Infektion bestreiten können.

Immerhin ist doch bei denjenigen Erkrankungen, die durch die Ansiedelung von Bakterien im Körper des Menschen oder der Tiere hervorgerufen werden, dieses Ereignis auf die eben hier angeführten Fälle beschränkt, und nur bei den Spirillen des Zeckenfiebers scheint es praktisch eine größere Bedeutung anzunehmen.

Auch die andere Art der Vererbung, bei der es sich also um die **Ansteckung des Fötus von der Mutter her** handelt, nachdem bereits der Akt der eigentlichen Zeugung abgelaufen ist, besitzt in Wahrheit nicht diejenige Wichtigkeit, die man ihr von gewisser Seite beimessen will. Wohl kann bei den allerverschiedensten Infektionskrankheiten, so beim Milzbrand, beim Typhus, bei der Pneumonie, bei den eiterungserregenden Kugelbakterien usf. unter Umständen ein derartiges Ereignis statthaben und von einer Mutter, die an einer der eben genannten Affektionen leidet, auch ein Kind geboren werden bezw. ein Embryo herrühren, der die gleichen Erreger in sich birgt oder auch die nämlichen Erscheinungen zeigt. Aber stets handelt es sich hier um Ausnahmen, um seltene Vorkommnisse, und nur bei einer Erkrankung aus dieser Reihe, nämlich bei der Tuberkulose, soll nach der Ansicht einiger Forscher die eben beschriebene Weise der Übertragung häufiger beobachtet werden, ja sogar im Vordergrunde stehen. So haben namentlich Baumgarten und seine Schüler die eben erwähnte Anschauung verteidigt und das von allen Seiten anerkannte hauptsächliche Auftreten der Schwindsucht in den zwanziger und dreißiger Jahren des menschlichen Lebensalters darauf zurückführen wollen, daß während des Wachstums der Gewebe der Körper eine mehr oder weniger entschiedene Unempfindlichkeit für die weitere Verbreitung der tuberkulösen Infektion besitze und es erst des Stillstandes der Entwicklung bedürfe, um nun die schon im Augenblicke der Geburt vorhandene und nur verborgen, latent gebliebene Ansiedelung der Keime zu raschem, fortschreitendem Gedeihen kommen zu lassen.

Indessen sei demgegenüber hervorgehoben, daß gerade im Kindesalter die Ansteckung mit den Tuberkelbacillen einen besonders schnellen und verderblichen Fortgang zu nehmen pflegt, daß ferner bei der Verabfolgung des Tuberkulins, d. h. eines Mittels, das schon die geringste tuberkulöse Infektion anzeigt, Säuglinge in den ersten Wochen ihres Lebens keineswegs besonders häufig oder vielmehr überhaupt gar nicht geantwortet haben, daß weiter die Erkrankung, wenn sie einsetzt, fast immer von den Atmungswerkzeugen ihren Ausgang zu nehmen pflegt, während doch die Leber und ihre Umgebung bei der Verpflanzung mit der Blutbahn im Mutterleibe das zuerst ergriffene Gewebe darstellen mußte usf.

So hat sich denn die ganz überwiegende Mehrzahl aller sachverständigen Forscher gegen die eben kurz dargelegte Ansicht ausgesprochen und

die Meinung vertreten, daß beim Menschen die Schwindsucht in den weitaus meisten Fällen erst während des selbständigen Daseins erworben werde.

Allerdings gibt es auch hier Ausnahmen von dieser Regel, und so sind in der Literatur vielleicht ein Dutzend Beobachtungen verzeichnet, in denen man unmittelbar oder in den ersten Tagen und Wochen nach der Geburt die Tuberkelbacillen auf dem Wege der Färbung oder der Verimpfung auf Meerschweinchen hat nachweisen können. Aber das sind doch, wie die eben gegebene Zahl lehrt, ungemein seltene Vorkommnisse, und bei derjenigen Tierart, bei der gerade die tuberkulöse Infektion die Hauptrolle spielt, nämlich bei den Rindern, hat man gleichfalls festgestellt, daß unter den Kälbern, die erfahrungsgemäß so oft von infizierten Kühen zur Welt gebracht werden, und die dann bei der Schlachtung ein ungemein reichhaltiges und genau untersuchtes Material für die Ermittlung einer etwa vererbten Ansteckung liefern, das Auftreten von tuberkulösen Herden zu den entschiedensten Ausnahmen gehört.

Mischinfektion.

Endlich sei noch in kurzen Worten eines Ereignisses Erwähnung getan, das unter dem Namen der Mischinfektion schon seit dem Beginn der genaueren Beschäftigung mit den Kleinwesen die allgemeine Aufmerksamkeit auf sich gelenkt hat und in der gleichzeitigen oder auch der aufeinander folgenden Ansiedelung zweier oder mehrerer pathogener Bakterien in dem nämlichen Körper, demselben Wirt besteht. Zunächst sei bemerkt, daß man auch bei der Züchtung der Mikroben im Reagenzglase unter Umständen schon eine Beeinflussung des einen durch das andere Bacterium und zwar meist in ungünstigem, ausnahmsweise auch in günstigem Sinne wahrzunehmen vermag. In der Regel handelt es sich hierbei um eine Veränderung der Reaktion des Nährbodens, seltener wohl um die Einwirkung besonderer Stoffwechselerzeugnisse der Mikroorganismen; indessen sei erwähnt, daß z. B. die auffällige und sehr weitgehende Beförderung, die das Wachstum der Influenzabacillen durch ein gleichzeitiges Gedeihen des *Staphylococcus pyogenes aureus* auf der nämlichen Platte erfährt, wohl durch gewisse Veränderungen zustande kommt, die die letzterwähnte Art auf das im Substrat enthaltene und für die Entwicklung der Influenzabacillen meist unentbehrliche Hämoglobin ausübt.

Kommt dagegen eine Vereinigung verschiedener Bakterien in einem höheren Geschöpfe in Betracht, so macht sich in der großen Mehrzahl aller Fälle gerade eine derartige Unterstützung der einen durch die andere Art bemerkbar, und so sehen wir denn eine solche Mischinfektion meist einen schnelleren und gefährlicheren Verlauf nehmen, als die einfache Ansteckung. Bei manchen Erkrankungen, so z. B. bei der Lungenschwindsucht, ist es fast die Regel, jedenfalls eine ungemein häufige Erscheinung, daß mit dem Augenblicke, wo der Verzehr und die Einschmelzung des Gewebes zur Entstehung von Höhlen in den Atmungswerkzeugen Veranlassung gegeben hat, sich auch alsbald andere Bakterien, so namentlich Eitererreger hier einstellen, die dann alsbald auf den weiteren Verlauf des Leidens, auf sein klinisches Bild, entscheidenden Einfluß zu gewinnen vermögen.

Es stellt sich das eigentümliche „hektische“ Fieber ein mit steilen Anstiegen und Abfällen der Körperwärme, es nimmt der Auswurf die rein eiterige Beschaffenheit an, und auch im allgemeinen Verhalten der Krankheit findet

die stattgehabte Mischinfektion ihren Ausdruck. Ebenso kann man bei der Lungenentzündung, bei den durch den Influenzabacillus erzeugten Krankheiten, bei der Diphtherie, dem Typhus, der Pest usf. häufiger oder seltener eine Beteiligung meist der pyogenen Kokken beobachten und gewöhnlich auch an dem schwereren Gepräge des Leidens wahrnehmen. In anderen Fällen sind es z. B. die Influenzabacillen selbst, die sich mit einer bestehenden Phthise verbinden, oder man findet sogar die Erreger dreier verschiedener Infektionskrankheiten bei demselben Menschen vereinigt vor, wie dies von einem Kranken beschrieben wird, bei dem sich zu gleicher Zeit Typhusbacillen im Stuhl, Influenzabacillen im Auswurf und Streptokokken im Blut nachweisen ließen.

Auch einen abkürzenden Einfluß auf den Verlauf einer ansteckenden Krankheit hat man von einem gleichzeitigen oder nachfolgenden Ausbruch einer zweiten derartigen Infektion beobachtet und namentlich im Tierversuch des genaueren verfolgt. So haben schon vor 20 Jahren zahlreiche Forscher die zuerst besonders von Emmerich⁴⁵⁾ wahrgenommene abkürzende und verhindernde Einwirkung der Entwicklung von Streptokokken, aber auch der Staphylokokken, des Friedländerschen Kapselbacillus und endlich namentlich des bac. pyocyaneus auf den Verlauf des Milzbrands, aber auch anderer Leiden bestätigt, und endlich haben neuerdings Emmerich und Loew⁴⁶⁾ aus den Kulturen der letztgenannten Bakterien einen eigenen, von ihnen als Pyocyanase bezeichneten Stoff gewonnen, der ebenfalls einen schützenden, bezw. sogar heilenden Erfolg bei Milzbrand, Diphtherie u. s. f. besitzen soll.

II. Trichomyceten, Blasto- und Hyphomyceten.

Haben wir damit in großen Zügen die wichtigsten Punkte aus dem Gebiete der Lehre von der Infektion, im besonderen bei den Bakterien besprochen, so wird es weiter unsere Aufgabe sein, in der gleichen Weise auch die übrigen Kleinwesen hier vorüberziehen zu lassen, um bei ihnen die grundlegenden Tatsachen ebenso einer kurzen Musterung zu unterwerfen. Wie schon erwähnt, schließen sich an die Bakterien einmal an die **Sproß- und die Schimmelpilze**. Doch sei zunächst bemerkt, daß noch näher verwandt mit den Spaltpilzen einige Arten erscheinen, die eine Stellung außerhalb der großen, eben angeführten Gruppen einnehmen und gerade auch einige krankheitserregende Vertreter umschließen. Das gilt beispielsweise von der Streptothrix, der Cladothrix, der Leptothrix und der Ursache der Aktinomykose, die sämtlich auch als **pathogene Trichomyceten** (Petruschky⁴⁷⁾ zusammengefaßt und beschrieben werden. Das wichtigste Kennzeichen dieser Gruppe von Mikroben ist die echte Verzweigung, d. h. die Abgabe von meist nahezu rechtwinkelig abgehenden Nebenästen von einem Stammfaden. Nur bei der Cladothrix kommt daneben auch eine falsche Verzweigung, d. h. das Hervorbrechen aus der zu eng gewordenen Scheide vor.

Das vielfach verzweigte Netzwerk haarfeiner Fäden bildet das Pilzmycelium, das insofern also mit dem gleichen Gebilde bei den echten Schimmelpilzen in Art und Anordnung durchaus übereinstimmt. Auch die Entstehung der Konidienketten erinnert an die der Fruchttorgane bei jenen: es erheben sich aus dem Verlande der Pilzfäden feine, kurze Luftthyphen, deren trockene Enden die eben erwähnten Konidien tragen. Sobald die letzteren wieder auf neue, geeignete Nährböden gelangen, keimen sie aus, lassen

junge Fäden aus sich hervorgehen und entsprechen also ganz den Sporen der höheren Pilze.

Was die besonderen Merkmale der eben angeführten Arten betrifft, so sei hervorgehoben, daß die Streptotricheen durch welliges Wachstum, durch eine sehr reichliche, echte Verästelung, und durch die Bildung von vielen Konidienketten ausgezeichnet sind, welche letztere die Sporen tragen; diese sind hier meist durch die Leichtigkeit, mit der sie die gewöhnlichen Anilinfarben annehmen, von den bisher besprochenen, ebenso genannten Fruchtformen der Bakterien unterschieden.

Die Cladotricheen geben sich zu erkennen durch eine seitliche Sprengung der Hülle, die das Längenwachstum nach einer anderen Richtung fortzusetzen gestattet, sowie ferner durch den raschen Zerfall in kleinere Teilstücke, die durchaus die Beschaffenheit von Stäbchen, von Bacillen annehmen können.

Bei den Leptotricheen wird die Verzweigung meist vermißt; in der Regel handelt es sich um steife, wenig gekrümmte Fäden, an denen man fast niemals irgendwelche Teilungsvorgänge wahrzunehmen vermag.

Die Pilze der verschiedenen Aktinomykosen wieder haben die meisten Eigenschaften gemeinsam mit den Streptotricheen, mit denen sie beispielsweise die Fadenbildung, die meist rechtwinkelige, seltener spitzwinkelige Verzweigung und die echte Dichotomie teilen; doch weichen sie wieder ab durch ihre ausgesprochene Neigung zur Bildung von Keulen, durch die sie mit verschiedenen Arten von Bakterien übereinstimmen, so namentlich mit den Bacillen der Tuberkulose, der Diphtherie und des Rotzes. Hat man doch gerade bei diesen auch verhältnismäßig oft Formen nachweisen können, die zunächst ganz an die für den Aktinomycespilz bekannten erinnerten und die verwandtschaftlichen Beziehungen zu ihm in das hellste Licht setzten. Besonders beim Tuberkelbacillus tritt die eigentümliche Keulenbildung, wie sie den Strahlenpilz kennzeichnet und von ähnlichen Kleinwesen unterscheidet, zuweilen in höchst auffälliger Weise hervor, und in Präparaten, die dieses Verhalten des Erregers der Tuberkulose zeigen, vermag man wirklich zunächst eine Unterscheidung vom Aktinomyces kaum zu geben.

Streicht man mit einem Messer über die Schnittfläche eines aktinomykotischen Herdes und entnimmt etwas von dem trüben, graugelben Brei, der die Strahlenpilze als gelbliche oder grau durchscheinende Körnchen umschließt, so hat man einen Stoff gewonnen, der für die weitere Untersuchung das geeignetste Material enthält. Bei schwacher Vergrößerung erscheinen sie als maulbeerartige Menge, die eine streifige Anordnung zeigen. Bei stärkerer Vergrößerung dagegen kann man ohne weiteres wahrnehmen, daß sich am Rande des Rasens mehr oder minder zahlreiche, langgestreckte, keulenförmige, glänzende Zellen zeigen, während nach der Mitte zu ein dichtes Gewirr von Fäden sich zu erkennen gibt. Nicht selten erschwert eine Anhäufung von zelligen Bestandteilen, unter denen besonders epithelioide und Riesenzellen die Aufmerksamkeit auf sich lenken, und mit denen die Pilzkörner sich besetzt haben, die Untersuchung in erheblichem Maße. Doch gelingt es auch dann, mit geeigneten Mitteln, wie einer 20 % Kalilauge, sich das natürliche Bild des Rasens zur Anschauung zu bringen und einen genauen Einblick in den Aufbau der Pilzdruse zu gewinnen. Man erkennt in derartigen Präparaten ohne weiteres, daß sich im Innern eine erhebliche Zahl

von kleinen, runden, mikrokokkenähnlichen Sporen angesammelt hat, die als die Dauerformen des Aktinomycespilzes erscheinen.

Was die Natur der Kolben betrifft, die sich in wechselnder Menge finden, so geht die Meinung der meisten Fachgelehrten dahin, daß es sich hier um Entartungs-, um Involutionsformen handele, die durch Vergallertung der Pilzscheide namentlich an den Enden der Fäden entstehen. Häufig findet man die Keulen durch eine oder selbst durch mehrere querverlaufende Teilungsebenen in zwei bezw. in mehrere voneinander getrennte Querstücke geschieden, die anfangs noch durch den unversehrten Mittelfaden zusammengehalten werden.

Die Lebenseigenschaften der hiermit kurz besprochenen verschiedenen Trichomyceten sind nach allen Richtungen hin noch nicht so vollständig erforscht und klargestellt, als man dies wohl wünschen könnte. Doch sind die wichtigsten Punkte immerhin durch eine ganze Reihe sorgfältiger Untersuchungen bekannt geworden, und so wissen wir beispielsweise, daß beim Madurafuß, daß ferner in Gehirnabszessen und in Eiterherden, die sich entlang der Wirbelsäule des Menschen gebildet hatten, daß endlich bei den verschiedenartigsten Lungenerkrankungen, die nach vielen Richtungen hin an das Bild der Tuberkulose erinnerten. ohne doch durch Tuberkelbacillen erzeugt zu sein, Streptotricheen oder Cladotricheen gefunden worden sind, die sich bei genauerer Prüfung als die Erreger des betreffenden Leidens ergaben.

Auch bei der Aktinomykose ist unser Wissen nach manchen Richtungen hin noch Stückwerk. Nur vermögen wir mit Bestimmtheit zu sagen, daß sich die Infektion hier in der Regel mit Getreidegrannen vollzieht, und wohl meist so zustande kommt, daß die betreffenden Personen Halme, Blätter, Ähren, Körner von Weizen, Roggen usf. zu kauen pflegen. So findet der Pilz Gelegenheit, auf den Menschen überzugehen und seine bezeichnenden Veränderungen auszulösen, die gewöhnlich in einer langsam fortschreitenden eiterigen Einschmelzung und Zerstörung der Gewebsteile bestehen, die ihm entgegentreten.

Eine nächst höhere Ausbildung schon als die eben angeführten Krankheitserreger besitzen dann die verschiedenen **Hautpilze**, unter denen die Ursache des Favus, des Herpes tonsurans, der Pityriasis versicolor usf. genannt seien. Tritt der ersterwähnte Pilz im Scutulum, dem „Schüsselchen“, d. h. der ersten Ansiedelung auf der Haut um ein Haar herum, als vielfach verzweigtes Fadennetz auf, in dem es auch nicht an doppelt konturierten, länglichen oder rechteckigen Sporen fehlt, so bilden sich bei dem Trichophyton tonsurans kurze, eigentümlich knorrige Myceläste, die ebenfalls außerordentlich zahlreiche kleine sogenannte Ektosporen umschließen. Bei der Pityriasis endlich macht sich ein Zerfall in Konidien bemerklich, und die Hyphen des Myceis treten miteinander nicht in anastomotische Verbindung.

Weiter sei hervorgehoben, daß der Soorpilz, das Oidium albicans, der in zwei verschiedenen Abarten, nämlich meist als großsporige, sehr viel seltener als kleinsporige Varietät vorzukommen pflegt, bald ein Geflecht vielfach verzweigter Fäden zu bilden, daneben aber auch in Gestalt von echten Hefezellen aufzutreten liebt, und daß man deshalb hier einen Übergang zu den Sproßpilzen vor sich hat. Zweifelhaft ist es noch, ob eine endogene Sporenbildung überhaupt vorkommt.

Bemerkt sei endlich, daß auch unter den echten Hefen, den Blastomy-

ceten, im Laufe der letzten Jahre mehrere pathogene Vertreter aufgefunden worden sind, unter denen namentlich eine von Busse⁴⁵⁾ entdeckte Art beim Menschen vorkommt. Sie erscheint als zweifelloser Sproßpilz, besitzt meist nur kleine Zellen, die unter Umständen jedoch über das gebräuchliche Mittelmaß um ein erhebliches herauswachsen und weist ferner in ihrem Innern fast stets mehr oder minder reichliche Fettröpfchen auf.

Auch unter den eigentlichen, den echten Schimmelpilzen, hat man verschiedene krankheitserregende Arten festgestellt, die jedoch verhältnismäßig selten auftreten und deshalb hier nur eine ganz kurze Erwähnung finden mögen. Bei den in diese Klasse gehörigen Kleinwesen handelt es sich um Gebilde, die schon einen weit höheren Aufbau zeigen, als er den bisher beschriebenen pflanzlichen Mikroorganismen zukommt. Zunächst haben wir auch hier vor uns ein Flechtwerk, ein Mycel, das sich aus zahlreichen, verzweigten Fäden zusammensetzt; diese letzteren wieder bestehen aus Zellen, denen eine Hülle und ein plasmatischer Inhalt mit Kern eigen ist. Innerhalb des Schlauches, der aus der Keimung einer Spore hervorgeht, kann man bei vielen Schimmelpilzen Scheidewände wahrnehmen, durch welche die einzelnen Zellen gegeneinander abgegrenzt sind. Aus dem Mycel erheben sich weiter die Fruchträger, die bei den einzelnen Arten eine ganz bestimmte Form besitzen und sich hinsichtlich der Weise, wie sie den Sporen als Ausgangspunkt dienen, auf das deutlichste unterscheiden. Im ganzen kennt man viele Hunderte von Sorten nach der eigentümlichen Bildung dieser Fruchorgane, doch sind es nur einige wenige unter ihnen, die unsere Aufmerksamkeit als Ursachen krankhafter Vorgänge in Anspruch nehmen.

Einmal hat man es hier zu tun mit Angehörigen der Mucor- und der Aspergillusgruppe. Bei jenen erheben sich aus dem reich verzweigten Mycel die Fruchträger, die an ihrem Ende eine kugelig gewölbte Anschwellung zeigen, Columella genannt, die Basis des späteren Sporangiums. Auf ihr entsteht alsdann das letztere in Gestalt eines mit den bald reif werdenden Sporen angefüllten Schlauches, der schon bei leiser Berührung oder bei Durchnässung platzt und so die Sporen in Freiheit setzt.

Von diesen Pilzen hat Lichtheim⁴⁹⁾ zwei als pathogen beschrieben, die sich z. B. auf angefeuchtetem Weißbrot bei Brutwärme rasch und üppig zu entwickeln pflegen, nämlich den *M. corymbifer* und den *rhizopodiformis*, die beide von der Blutbahn aus bei Tieren mehr oder minder ausgedehnte Wucherungen in den inneren Gewebsteilen und sogar den Tod hervorzurufen vermögen, aber auch beim Menschen in freilich recht seltenen Fällen eine krankheitserregende Rolle spielen sollen.

Ohne Zweifel bedeutsamer sind jedoch die Vertreter der zweiten vorhin erwähnten Klasse von Schimmeln, die Aspergilleen. Bei ihnen erheben sich auf dem angeschwollenen Kopf des Konidienträgers eine große Anzahl von Fruchträgern, Sterigmen genannt, die in Gestalt einer Flasche oder besser noch eines Flaschenkürbisses auf ihrer Unterlage aufsitzen. Auf ihnen entstehen dann die Sporen, und zwar so, daß die ältesten immer am meisten nach außen von den nachwachsenden jungen abgeschoben werden. Am häufigsten findet sich der *Aspergillus fumigatus*, doch sind auch *flavus* und *niger*, alle so genannt nach der bezeichnenden Farbe, in der sich das reife Fruchtlager zeigt, keineswegs selten. Man trifft sie verhältnismäßig oft in den Lungen und den Bronchien, im Ohr, in der Nase usf. und namentlich bei Menschen, deren Widerstandsfähigkeit schon aus anderen Gründen

herabgesetzt und geschwächt ist, können sie alsdann mehr oder minder ausgedehnte und sogar tödlich verlaufende Erkrankungen veranlassen.

Alle die im vorstehenden genannten Faden- oder Schimmelpilze entwickeln sich am besten oder ausschließlich bei Brutwärme auf den verschiedenartigsten künstlichen Nährböden, und viele ihrer kennzeichnenden Eigenschaften treten überhaupt erst bei der Züchtung mit solcher Deutlichkeit hervor, daß sie zur Unterscheidung der einzelnen Arten Verwendung finden können. Meist handelt es sich dabei um die auch sonst gebräuchlichen Substrate, die nur durch den Zusatz von Zucker oder ähnlichen Stoffen für den besonderen, hier in Rede stehenden Zweck zugerichtet werden. Doch sei bemerkt, daß daneben auch andere Mischungen, z. B. Bierwürzagar, Brotbrei und solche Gemenge benutzt werden.

Bei allen den Mikroorganismen, die der eben ganz flüchtig besprochenen Gruppe der schon etwas höher stehenden pflanzlichen Kleinwesen angehören, mangelt es noch fast vollständig an genaueren Kenntnissen über die dem menschlichen oder dem tierischen Körper schädlichen Stoffwechselerzeugnisse, die die pathogene Wirkung bedingen. Jedenfalls sind derartige Einflüsse auch vorhanden; daß sie sich nicht stärker geltend machen, daß sie nur hervortreten, wenn es einmal zu einer allgemeinen Verbreitung der Pilze im Innern des befallenen Organismus gekommen ist, deutet freilich darauf hin, daß die hier in Rede stehenden Kleinwesen nur bescheidene Mengen derartiger Substanzen bilden und sich ihre dem Körper des Wirtes feindliche oder nachteilige Kraft in engen Grenzen bewegt.

III. Parasitische Protozoen.

Neben den bisher abgehandelten Krankheitserregern aus der Klasse der pflanzlichen Lebewesen kommen nun weiter noch in Betracht **tierische Schmarotzer** kleinster Größe, die gerade im Laufe des letzten Jahrzehnts eine steigende Bedeutung auch für die menschliche Pathologie erlangt haben. Erwähnt sei hier einmal, daß freilich bei den in diese Klasse gehörigen Mikroorganismen eine so breite Schicht von pathogenen Vertretern fehlt, wie wir sie dort bei den Bakterien vor uns haben, daß vielmehr bei ihnen schon eine ganze Reihe von verschiedenen Klassen oder Gruppen bekannt geworden ist, die eine oder höchstens einige wenige solche Arten umschließen, von den ihnen nächststehenden aber durch eine viel weitere Kluft geschieden sind, als wir dies bei den bisher besprochenen pflanzlichen Kleinwesen festgestellt haben.

So sei hier nur ganz kurz der Erreger der Vaccine und der Variola erwähnt, der von namhaften Gelehrten in einem von Guarnieri⁵⁰⁾ 1892 entdeckten und genau beschriebenen Zellparasiten gesehen wird. Namentlich von Wasielewski⁵¹⁾ hat in einer sorgsam und ausführlichen Arbeit (1902) die Gründe, die für die ursächliche Bedeutung der von Guarnieri nachgewiesenen Gebilde sprechen, des eingehenderen erörtert und auch über eigene Untersuchungen zur Sache berichtet, die meines Erachtens an der ätiologischen Rolle der eigenartigen Einschlüsse in die dem Impfstich benachbarten Zellen kaum noch einen Zweifel lassen. So ist es ihm z. B. gelungen, noch durch die 46. Übertragung von der Hornhaut des Kaninchens, wobei also immer von einem Tiere zum anderen übertragen wurde, bei Kindern den deutlichen Ausbruch der Bläschen und Pusteln zu erzeugen, die sich an die Impfung anzuschließen pflegen, und in der Umgebung der Impf-

stelle hat er, vorzugsweise eben an der Kaninchenhornhaut, stets eine reiche Menge der bezeichnenden Körperchen aufzufinden vermocht, die mit großer Wahrscheinlichkeit als die Ursache der hier genannten Erkrankung anzusehen sind.

Indessen sei hier nicht verschwiegen, daß auf der anderen Seite doch eine erhebliche Zahl von Stimmen laut geworden ist, die sich nicht mit der eben angeführten Ansicht einverstanden erklärt und die vorgetragene Meinung aus den verschiedensten Gründen bekämpft haben. Man wird also wohl die weitere Entwicklung der Dinge abwarten müssen und besonders die Hoffnung nicht aufgeben dürfen, daß es noch gelingt, die hier gesehenen Einschlüsse in irgend einer Weise auch zur künstlichen Entwicklung zu bringen. Wäre doch erst damit jeder Zweifel an der selbständigen und belebten Natur dieser Gebilde beseitigt.

Dagegen ist die Frage nach der besonderen Eigenart, nach dem Lebensvermögen und der Selbständigkeit niemals bezweifelt worden bei den **Plasmodien der Malaria**, deren Entdeckung wir den ausgezeichneten Beobachtungen von Laveran⁵²⁾ aus dem Jahre 1880 verdanken. Um die genauere Erforschung, die eingehende Kenntnis der Erreger des Wechselfiebers hat sich dann eine große Zahl von Gelehrten aus den verschiedensten Nationen verdient gemacht, so, um nur die wichtigsten Arbeiten hier zu nennen, beispielsweise Marchiafava und Celli⁵³⁾, Golgi⁵⁴⁾, Grassi⁵⁵⁾ u. a. m. von den Italienern, Koch⁵⁶⁾, Ruge⁵⁷⁾, Schaudinn⁵⁸⁾ von den Deutschen, R. Ross⁵⁹⁾ und Manson⁶⁰⁾ von den Engländern, usf. Nach den Befunden dieser und anderer Forscher können wir heute mindestens drei verschiedene Arten von Mikroorganismen auseinander halten, die drei, schon durch ihren Verlauf besonders gekennzeichnete Formen der Malaria verursachen, nämlich einmal die **Parasiten des Quartanafiebers**, ferner die des **Tertianafiebers** und endlich die des **Tropenfiebers**, wobei erwähnt sein möge, daß die Frage, ob nicht bei den letzteren eine nochmalige Scheidung in zwei neue Sorten nötig sei, immer noch nicht als völlig entschieden angesehen werden kann.

Was zunächst das Quartanafieber angeht, so sei bemerkt, daß sein Erreger zu seiner völligen Entwicklung der Zeit von 3 bzw. von 4 Tagen bedarf, so daß also der neue Anstieg der Körperwärme dem vorausgegangenen immer erst nach Ablauf der erwähnten Frist zu folgen vermag. So ist hier jedesmal eine fieberfreie Pause von 2 Tagen zwischen zwei Anfällen vorhanden, und eben diese Zeit ist nötig, um die Plasmodien wieder zur Vollendung ihres Wachstums in neuen, befallenen Blutkörperchen kommen, um sie in diesen soweit ausreifen zu lassen, daß sie sich zur Vervielfältigung anschicken und damit auch eine abermalige Fieberbewegung auslösen.

Zu diesem Behufe also dringt der junge Parasit, der gerade aus seiner Mutterzelle hervorgegangen und in das strömende Blut übergetreten ist, in ein rotes Blutkörperchen ein und beginnt in diesem sich zu vergrößern und an Umfang ein erhebliches Stück zu gewinnen. Das Hämoglobin der Wirtszelle wird hierbei verzehrt, d. h. es wird aufgefressen und in schwarzes oder schwärzliches, sogenanntes Melanin verwandelt, das im Innern des Plasmodiums in mehr oder minder reichen Mengen aufzutreten pflegt.

Hat sich der Vorgang in dieser Weise bis etwa zum Ende des zweiten fieberfreien Tages abgespielt und das Plasmodium im Innern seiner Blutscheibe eine Ausdehnung angenommen, die fast das gesamte Innere ausfüllt, so hat

endlich eine Vermehrung statt, indem der vorher einheitliche Körper der Parasiten durch eine Anzahl von radspeichenartig verlaufenden Zwischenwänden in neue, meist 8 an Zahl betragende Teile zerlegt wird, während das Pigment sich im Zentrum anhäuft. Man pflegt gerade diese Anordnung der Malariaerreger mit einem gut gewählten und treffenden Vergleich als die „Gänseblümchenform“ zu bezeichnen. Unmittelbar darauf geht dann der bis dahin erhaltene Teil der Wirtszelle unter, die jungen, eben entstandenen Plasmodien werden frei und gelangen nach kurzer Zeit wieder in frische Blutkörperchen, um hier den ganzen Vorgang von neuem zu eröffnen.

In den damit kurz geschilderten Plasmodien findet sich auch ein Kernstoff vor, der durch seine besondere Verwandtschaft zu gewissen Farbstoffen, so beispielsweise zu dem zuerst von Romanowsky für den hier in Rede stehenden Zweck angewandten Gemisch und seinen späteren Vervollkommnungen, verhältnismäßig leicht dargestellt werden kann. Läßt dieses Chromatin auch in den bisher beschriebenen Parasiten wesentliche Unterschiede hinsichtlich der Menge und der Anordnung seines Vorkommens nicht erkennen, so ändert sich doch die Sachlage, wenn und nachdem erst eine gewisse Zahl von derartigen „ungeschlechtlichen“ Entwicklungsgängen, wie sie eben geschildert worden sind, statt gehabt hat. Alsdann nämlich treten Formen auf, bei denen eine genauere Forschung einen Unterschied zwischen zwei geschlechtlichen Wesen und zugleich eine mehr oder minder deutliche Abweichung im Verhalten des Chromatins hat nachweisen können. Bei den männlichen Schmarotzern dieser Art nämlich tritt der Kernstoff in besonders dichter, konzentrierter Form auf, während der übrige Leib keine über das Mittelmaß hinausgehende Ausbildung aufweist. Bei den weiblichen dagegen macht sich gerade die letzt erwähnte Erscheinung bemerkbar, und daneben zeigt das Chromatin eine viel weniger zusammengedrückte Gestalt.

Die weitere Fortsetzung im Entwicklungskreislauf dieser Elemente nun verläuft unter natürlichen Verhältnissen ausschließlich **im Körper gewisser Stechmücken** aus der Gattung Anopheles, die nach unseren bisherigen Kenntnissen für die Übertragung der Plasmodien allein in Betracht kommen, Im einzelnen sind es nur die Weibchen dieser Tiere, die hier eine Rolle spielen, insofern als überhaupt nur sie den Menschen stechen, um mit dem gesogenen Blute ihren Eiern die Möglichkeit einer Entwicklung zu geben. Die Männchen dagegen nähren sich ausnahmslos nur von Früchten und ähnlichen Stoffen. Hat nun eine weibliche Stechmücke der erwähnten Art einen Malariakranken gebissen und mit seinem Blute auch eine Anzahl geschlechtsreifer Schmarotzer, sogenannter Gameten sich einverleibt, so hat alsbald eine Vereinigung der letzteren statt, indem die männlichen Parasiten, die Mikrogametocyten, samenfadenähnliche Anhängsel — Mikrogameten — ausstoßen, die mit großer selbständiger Beweglichkeit begabt sich auf eine Anzahl von weiblichen Plasmodien, von Makrogameten, stürzen und diese letzteren begatten, d. h. in das Innere derselben eindringen und hier verschwinden.

Der so befruchtete Makrogamet nun gelangt in den Magen, mit anderen Worten den Mitteldarm der Mücke, und verwandelt sich hier in einen Ookineten, in ein „Würmchen“, in einen mit schwerfälliger Ortsveränderung ausgestatteten Parasiten, der je nach der Wärme seiner Umgebung, also je nach der herrschenden Temperatur, die sich ja dem Mückenleibe mitteilt und am zweckmäßigsten 24—30° beträgt, in kürzerer oder längerer Zeit in

die Magenwand einbohrt und den äußeren Teil der letzteren vor sich herwölbt.

Etwa 48 Stunden nach der Aufnahme des Blutes von der Mücke haben alle Würmchen den eben beschriebenen Weg zurückgelegt und sich in Oocysten verwandelt, sich als eiförmige oder runde Gebilde etwa von der Größe eines Blutkörperchens an der Außenseite der Magenwand angesiedelt. Nun wächst die Oocyste mit großer Geschwindigkeit etwa bis zum sechs- oder achtfachen ihres ursprünglichen Umfangs heran und läßt in ihrem Innern neue kleine Kugeln, Tochtercysten oder Sporoblasten genannt, entstehen. In diesen letzteren endlich bilden sich eine große Zahl, bis zu Tausenden von Sichelkeimen, von Sporozoiten, die die junge Generation der Plasmodien darstellen.

Ist die Entwicklung bis zu diesem Grade vorgeschritten, so platzen die reifen Cysten, die bisher noch am Magen der Mücke haften, auf, und der Inhalt, eben die Sichelkeime, gelangt in die freie Bauchhöhle, um vom Lymphstrom aufgenommen und in die Speicheldrüsen weiter befördert zu werden. Ungefähr 8—10 Tage nach der Aufnahme des plasmodienhaltigen Blutes hat sich bei der erwähnten Wärme von 25° dieser Vorgang soweit vollzogen, daß der Stich der Mücke auf den Menschen reife Parasiten überträgt, d. h. also feine, zarte, wachsartig durchscheinende Gebilde, die etwa so lang wie der Durchmesser einer roten Blutscheibe zu sein pflegen. Sie gelangen dann in den Blutstrom und in das Innere der Erythrocyten, um nun alsbald die neue Infektion auszulösen.

Vollzieht sich in der damit geschilderten Weise die Ansteckung bei der Quartana, so haben wir ganz die gleichen Verhältnisse auch bei der zweiten Form des Malariafiebers, bei der Tertiana, kennen gelernt. Nur ist hier einmal die Pause zwischen je zwei Anfällen um einen Tag kürzer, und also hat bereits nach einer Pause von 48 Stunden, d. h. an jedem dritten Tage, eine neue Erhebung der Körperwärme statt. Infolgedessen erfolgt auch die Entwicklung der Plasmodien rascher als bei der Quartana. Im Anfang, unmittelbar nach dem Abfall des Fiebers, findet man nach ihrer Gestalt an das Aussehen eines Siegelrings erinnernde und kleine Tertianaringe genannte Einschlüsse in einer mehr oder minder großen Zahl von roten Blutkörperchen und zwar meist noch ohne Pigment. Etwa 24 Stunden später haben diese Formen erheblich an Größe und Ausdehnung gewonnen und werden nun meist als große Tertianaringe bezeichnet; fast stets enthalten sie reiche Mengen von Farbstoff, der aus der Zerstörung des Hämoglobins hervorgegangen ist, und zeigen in allen Teilen ihres Leibes das Pigment verstreut. Die infizierten Blutkörperchen aber haben auch nicht selten an Umfang zugenommen, und des öfteren findet man Stücke, die fast auf das Doppelte der ursprünglichen Größe angeschwollen sind.

Endlich aber füllt der Parasit ungefähr das ganze Blutkörperchen, das er befallen hat, völlig aus, und nur ein schmaler, farbloser Saum erinnert noch an die Wirtszelle. Die Siegelringform des Plasmodiums ist gänzlich verloren gegangen; als ein rundliches Gebilde mit gelappter Umrandung hält es das Pigment in einem großen Klumpen in seiner Mitte umschlossen. Weiter treten in dem reifen Schmarotzer ungefähr 15—20 kleine, eiförmige oder runde Körperchen, Sporen benannt, auf, und das Aussehen des ganzen Parasiten erinnert an das einer Maul- oder Himbeere (Morula). Platzt schließlich die so lange erhaltene Hülle des roten Blutkörperchens, so werden die jungen

Schmarotzer frei und begeben sich sofort in einen Erythrocyten, während das angesammelte Melanin in die Blutflüssigkeit gelangt und hier verschwindet.

Haben wir bisher nur die ungeschlechtliche Entwicklung der Tertiana-parasiten besprochen und also das Wachstum und die Vermehrung der sogenannten Schizonten kennen gelernt, so sei bemerkt, daß ebenso wie bei der Quartana auch hier Formen der geschlechtlichen Fortpflanzung vorkommen, die zunächst als Sphären oder als freie Sphären bezeichnet werden. Wieder wie bei der Quartana macht sich auch hier ein Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Parasiten geltend, wieder wie dort haben wir auch hier kleinere, stark pigmentierte, sich mit Methylenblau schwach graugrün färbende als männliche, und größere, schwächer pigmentierte, aber mit Methylenblau in reinerem Farbton erscheinende als weibliche Gameten auseinander zu halten, die genau so wie bei der Quartana ihre weitere Entwicklung im Darm der Anophelesmücke nehmen.

In der Tat geben sich bei der Tertiana ganz die nämlichen Verhältnisse zu erkennen, die wir eben bei der Quartana einer kurzen Übersicht unterworfen haben, und so dürfen wir also wohl auf unsere dort vorgetragenen Auseinandersetzungen verweisen. Haben wir doch bisher wenigstens irgendwelche Unterschiede hinsichtlich der ganzen Vermehrungsweise der beiden erwähnten Parasitenarten im Innern der Mücke nicht zu verzeichnen gehabt und können daher bei der einen ohne weiteres auf die andere aufmerksam machen.

Bei der dritten Form der Malaria endlich, die als Quotidiana, oder auch als Sommer-Herbstfieber, als Ästivoautumnalfieber, als tertiana gravis oder maligna bezeichnet wird, sind für das Auftreten der Plasmodien im Innern der roten Blutkörperchen wieder besondere Bedingungen wirksam. Die Entwicklungsdauer der Parasiten ist hier freilich keine ganz gleichmäßige, eine Tatsache, die auch zu der bereits erwähnten Anschauung Veranlassung gegeben hat, daß hier noch weitere Unterschiede vorhanden seien, welche uns bisher freilich mehr oder weniger unbekannt geblieben wären, aber doch gewiß bei der genaueren Erforschung des Tropenfiebers festgestellt werden würden. In jedem Falle schwankt die Zeit, welche nötig ist für das volle Wachstum der Erreger zwischen 24 und 48 Stunden, und eine eben so lange Frist liegt natürlich auch zwischen zwei aufeinander folgenden Anfällen. Im Anfang der Erkrankung entdeckt man im Innern der Blutkörper eine wechselnde Zahl von ungemein feinen, höchstens den sechsten bis fünften Teil der Ausdehnung ihrer Wirtszelle einnehmenden, kreis- bzw. ringförmig gestalteten Parasiten, die kleine Tropenringe genannt werden. Verhältnismäßig bald werden diese Einschlüsse größer, mittlere Tropenringe, und während des Abfalls der Körperwärme endlich und im Beginn der fieberfreien Zeit treten die großen Tropenringe auf, die im Aussehen ganz den Tertianaringen gleichen und wie diese auch Pigment in ihrem Innern aufweisen. Die befallenen Blutkörperchen sind niemals vergrößert, sondern haben ganz ihre ursprüngliche Gestalt und ihren gewöhnlichen Umfang bewahrt.

Auch die Teilungsformen der Tropenparasiten zeigen eine weitgehende Ähnlichkeit mit den gleichen Gebilden bei der Tertiana, nur mit dem sehr wesentlichen Unterschiede, daß sie gemeinhin nicht in den Blutgefäßen der Haut bzw. der oberflächlich gelagerten Abschnitte des Körpers, sondern in denen der inneren Organe, sonderlich des Gehirns, der Milz und des Knochenmarks auftreten. Was im übrigen ihre Eigenschaften angeht, so sei

erwähnt, daß das Pigment sich kurz vor der Teilung in der Mitte der Plasmodien ansammelt, und daß der nach der Peripherie hin gelagerte Teil des Schmarotzers alsdann in eine erhebliche Zahl, meist 12—25, von jungen Parasiten zerfällt.

Findet sich die eben kurz beschriebene Art der Vermehrung bei denjenigen Fällen der Krankheit, die zum ersten Male von der Malaria ergriffen werden, so verwischt sich späterhin die strenge Scheidung der einzelnen Formen und Stadien der Infektion, und so stößt man in der Regel bei den Rezidiven auf alle die eben beschriebenen Entwicklungsstufen der Malaria-Plasmodien zu gleicher Zeit.

Auch bei den Erregern des tropischen Fiebers zeigen sich geschlechtliche Formen, die freilich hier eine ganz besondere, von der der gewöhnlichen Plasmodien auf das deutlichste abweichende Gestalt annehmen. Erscheinen sie doch unter dem Bilde von Halbmonden, richtiger gesagt, wie dies Ruge⁶¹⁾ hervorhebt, von Knackwürsten, die im Innern der roten Blutkörperchen ihren Sitz haben, obwohl sie an Größe, an Längsdurchmesser ihre Wirtszellen zunächst um etwa die Hälfte überragen und also eine erhebliche Streckung derselben veranlassen müssen, um sich in ihnen lagern zu können. Meist ist eben dieses Mißverhältnis auch die Veranlassung für die mehr oder weniger starke Knickung oder Biegung des Parasiten, der noch von einem Teil der Blutzelle selbst umspannt wird und erst nach einiger Zeit völlig frei erscheint. Nach der Doppelfärbung von Romanowsky bezw. ihren neueren Abarten von Nocht⁶²⁾, Giemsa⁶³⁾ usf. kann man auch hier männliche und weibliche Schmarotzer unterscheiden. Die ersteren zeigen eine erhebliche Menge von Chromatin in einem schwach blau gefärbten Leibe liegen, während bei den letzteren gerade umgekehrt eine geringere Masse von Chromatin in stark tingierter Umgebung ihren Platz hat.

Gerade hier, bei den Tropenformen, ist die Rolle der Mücken aus der Gattung *Anopheles* zuerst von R. Roß⁵⁹⁾ mit aller Schärfe und Deutlichkeit festgestellt worden, und so hat man die früheren, mehr oder weniger phantastischen Anschauungen über die Entstehung und Verbreitung der Malaria mit einem Schlage umgestürzt. Man sah und erkannte, daß die eben beschriebenen Halbmonde, in denen sich geschlechtsreife Formen, Gameten, zu erkennen gaben, im Darm der Mücke, die Blut von einem malariakranken Menschen gesogen hatte, alsbald begatteten; die eben als Männchen bezeichneten Gebilde, die Mikrogametocyten, sonderten aus Chromatin bestehende Geißeln, Mikrogameten, ab, die in das Innere der Makrogameten eindringen und hier eine Befruchtung veranlassen, welche zur Bildung der Ookineten und der eingekapselten Parasiten, der Oocysten, Veranlassung gibt, wie wir dies eben bei den Erregern des Quartanafiebers des eingehenderen geschildert haben.

Auch die weitere Entwicklung der Sichelkeime erfolgt ganz in der dort beschriebenen Weise. Schließlich kommt es in der Speicheldrüse der weiblichen *Anopheles*mücke zur Ansammlung einer großen Zahl der reifen Parasiten, und bei dem Biß des Tieres werden sie wieder in den Blutstrom eines neuen Menschen übertragen, um alsbald in die roten Blutkörperchen vorzudringen und so die Infektion auszulösen.

IV. Trypanosomen.

Haben wir damit die Erreger der verschiedenen Malariafieber einer kurzen Besprechung unterzogen, so wird jetzt noch den Beschluß unserer Auseinander-

setzungen eine Übersicht über die letzte Gruppe von pathogenen Mikroorganismen bilden, die in die Klasse der **Trypanosomen** gehören. Freilich zählt unter den bislang bekannt gewordenen nur ein einziger Parasit hierher, der als die Ursache eines beim Menschen vorkommenden Leidens anzusehen wäre, während die nicht geringe Schar der sonst gerade hier anzuführenden Krankheitskeime ihren Sitz bei Tieren der verschiedensten Art aufgeschlagen hat, wie z. B. das *Trypanosoma Brucei*, das die Tsetsekrankheit bei den Rindern, und das von Evans entdeckte, das die Surra, das *Tr. Elmassiani*, das das Mal de Caderas, das *Tr. equiperdum*, das die Dourine oder Beschälseuche bei den Pferden usw. veranlassen.

Dagegen hat sich zur Zeit wenigstens nur bei einem, freilich sehr bedeutsamen und wichtigen Leiden des Menschen auch eine Art von Trypanosomen als die erregende Ursache gezeigt, nämlich bei der **Schlafkrankheit** das von Dutton⁶⁴⁾ im Jahre 1901 entdeckte *Tr. gambiense*, sofern wir wenigstens bei der Orient- oder Delhibeule, sowie bei dem indischen Kala-Azar die von Wright⁶⁵⁾, von Leishman⁶⁶⁾ und Donovan⁶⁷⁾, sowie von Marchand und Ledingham⁶⁸⁾ beschriebenen Gebilde noch nicht mit Bestimmtheit hierher rechnen wollen.

Beschäftigen wir uns zunächst mit den morphologischen und biologischen Eigenschaften der Trypanosomen, so haben wir in ihnen ziemlich große, länglich ovale, zugespitzte Gebilde vor uns, die namentlich durch ihren nach vorn gerichteten Geißelfaden auffallen und ihm eine schnelle, meist mit großer Lebhaftigkeit ausgeführte Beweglichkeit verdanken. Behandelt man die Präparate mit der von Giemsa angegebenen Lösung etwa $\frac{1}{2}$ Stunde lang, so erkennt man in ihnen einen Kern, der die Chromatinfärbung angenommen hat, und ferner mehr nach rückwärts einen zweiten und viel kleineren Kern, jetzt meist als Blepharoplast bezeichnet, weil er den „Bewegungskern“ darstellt und in unmittelbaren Beziehungen zu der von ihm oder aus seiner nächsten Umgebung abgehenden Geißel steht. Die letztere beginnt hier zunächst am Saume einer undulierenden Membran und geht alsdann nach vorn in das freie Ende über. Unter Umständen machen sich im protoplasmatischen Leibe wie auch im Kerne noch andere Einschlüsse bemerkbar, die den Farbstoff mehr oder minder begierig aufnehmen und besonders von Prowazek⁶⁹⁾ des genaueren beschrieben worden sind, jedoch einer sicheren Deutung noch so wenig zugänglich erscheinen, daß sie hier zunächst außer Betracht bleiben sollen.

Von besonderer Wichtigkeit sind ferner die Vorgänge, die eine Vermehrung, eine Vervielfältigung der Trypanosomen einleiten und begleiten. Es hat in der Regel eine Zweiteilung statt, indem zuerst der Blepharoplast, dann auch der eigentliche, der sogenannte Somakern auf dem Wege der Mitose in zwei neue Hälften zerfällt; zugleich erfolgt die Bildung einer neuen Geißel, die dem eben entstehenden Lebewesen als Werkzeug für die Bewegung dienen soll, während die alte für die „Mutterzelle“ erhalten bleibt. Im weiteren Verlauf der Dinge kommt es dann zu einer vollständigen Scheidung und Trennung der beiden Elemente. Erwähnt sei endlich noch, daß bei dem *Trypanosoma Lewisi* meist, wenigstens bei der künstlichen Entwicklung auf unseren festen Nährböden, eine mehrfache Teilung in vielfache junge Gebilde eintritt, indem unter Zerfall, unter Scheidung der Bestandteile des Kerns, des Blepharoplasten, des Somakerns und der Geißel, das Protoplasma noch

beisammen bleibt und so rosettenartige Formen entstehen, die bis zu 15 und 20 einzelne Parasiten umschließen.

Nach den Befunden von Prowazek macht sich auch bei der Vervielfältigung der Trypanosomen ähnlich wie bei der der Malaria plasmodien, die Trennung in zwei Geschlechter bemerkbar, die sich miteinander vereinigen, so begatten und damit den Grund für eine neue Generation legen. Namentlich bei dem *Tr. Lewisi* ist gerade diese Art der Entwicklung in einem auf der Ratte hausenden Insekt, einer Laus, dem *Haematopinus spinulosus* (Burmeister), dem man wohl eine bedeutsame Rolle für die Übertragung der Parasiten und somit der Infektion selbst beimessen darf, höchst wahrscheinlich geworden. Das daneben freilich auch die ungeschlechtliche Vermehrung der Trypanosomen für die Vervielfältigung der Schmarotzer innerhalb des einmal befallenen Körpers eine besondere, ja die alleinige Bedeutung besitzt, braucht wohl nicht ausdrücklich hervorgehoben zu werden.

Eine Züchtung der Trypanosomen außerhalb des Organismus der infizierten Tiere ist bisher nur bei dem *Tr. Lewisi* und bei dem *Tsetse-Trypanosoma* möglich gewesen, dagegen bei den übrigen Vertretern dieser Art nicht geglückt. Auch bei dem letzterwähnten Schmarotzer freilich sind allein die Bemühungen von Novy und Mc Neal⁷⁰⁾ von Erfolg begleitet gewesen, denen es gelang, bei ihren sehr zahlreichen Versuchen wenigstens mehrere Male hier ein zweifelloses Ergebnis zu erzielen und die eben genannten Parasiten auf einem Agar zur künstlichen Entwicklung zu bringen, das durch den Zusatz von etwa der gleichen Menge defibrinierten Rattenblutes für diesen Zweck geeignet gemacht worden war. Erheblich leichter führt dieses Beginnen zum Ziele bei dem *Tr. Lewisi*, bei dem schon eine ganze Anzahl von Beobachtern, beispielsweise auch der Schreiber dieser Zeilen, eine Fortzüchtung der einmal erhaltenen Kultur bis zur 30. Generation und darüber hinaus, ohne besondere Schwierigkeiten erreicht hat. Dagegen ist es bislang noch nicht möglich gewesen, auch die sonst bekannt gewordenen Stämme von Trypanosomen in der gleichen oder in ähnlicher Weise zum Wachstum auf unseren toten Nährböden kommen zu lassen, und man wird also hier von der weiteren Entwicklung der Forschung eine Erfüllung dieses Wunsches erwarten müssen.

Wie bei den Trypanosomen die krankmachende oder tödliche Wirkung eigentlich erfolgt, ist noch nicht festgestellt worden. Jedenfalls wird es sich auch bei ihnen um den Einfluß von Giftstoffen handeln, die in ihrer Zusammensetzung, wie in ihren sonstigen Eigenschaften eine weitgehende Ähnlichkeit mit den bei den Bakterien bekannten zeigen werden, über deren Beschaffenheit aber, wie eben gesagt, etwas genaueres bislang nicht ermittelt worden ist.

Wie schon erwähnt, ist die einzige Affektion des Menschen, bei der bis jetzt ein hierher gehöriger Parasit als Erreger bekannt geworden ist, die sogenannte Schlafkrankheit, ein Leiden, dem gerade im Laufe der letzten Jahre in Afrika viele Hunderttausende von Menschen erlegen sind, und das auch bei der weißen Bevölkerung des dunklen Erdteils schon zu wiederholten Malen aufgetreten ist. Dutton und Todd⁷¹⁾ (1901), bald darauf Castellani⁷²⁾ (1903) fanden im Blute und in der Rückenmarksflüssigkeit der Patienten die kennzeichnenden Trypanosomen, und seither ist eine erhebliche Zahl von Forschern aus den verschiedensten Ländern bemüht gewesen, über die Entstehung der Krankheit Licht zu verbreiten.

Zunächst hat es sich gezeigt, daß die Schwere der Affektion innerhalb sehr weiter Grenzen schwankt, und daß man infolgedessen sogar anfangs zweifelhaft gewesen ist, ob man die verschiedenen Erscheinungen alle einer und derselben Ursache zuschreiben dürfe. Indessen haben sich doch irgendwelche Abweichungen in der Natur der nachgewiesenen Erreger nicht feststellen lassen, und man nimmt deshalb zur Zeit ganz allgemein an, daß es sich hier um ein einheitliches Leiden handelt, das nur in seinen Symptomen und besonders in seiner Schwere die allergrößten Differenzen zu erkennen gebe. Zum Teil wird man diese letzteren wohl schon auf die Tatsache zurückführen können, daß sich die Trypanosomen bald nur in geringer Zahl im Blute bezw. im Muskelsaft, bald aber namentlich im Rückenmarkskanal oder auf den Hirnhäuten nachweisen lassen. Auch auf Tiere, wie auf Affen, Hunde, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten kann der hier in Rede stehende Krankheitserreger übertragen werden, und meist tritt hier der Tod nach einem Verlauf von mehreren Wochen ein.

Auch bei dem Trypanosoma der Schlafkrankheit spielt nach Beobachtungen von Bruce eine Stechfliegenart, die *Glossina palpalis*, die Rolle einer Überträgerin unter natürlichen Verhältnissen, und neuestens haben Gray und Tulloch⁷³⁾ auch berichtet, daß sie eine Vermehrung der Trypanosomen im Verdauungskanal der eben genannten Insekten festgestellt hätten. Besonders bemerkenswert ist bei den jungen Elementen die Lage des Blepharoplasten, der meist in der Nachbarschaft des Hauptkerns und zwar nach dem vorderen Ende zu gelegen ist. Von ihm geht auch die Geißel aus, während eine undulierende Membran noch zu fehlen schien.

Erwähnt sei endlich noch, daß sich bei der Behandlung der Schlafkrankheit besonders gute Erfolge mit einem Arsenpräparat, dem Atoxyl, haben erzielen lassen, und daß z. B. Robert Koch seit fast 1½ Jahren in Innerafrika die Behandlung dieses furchtbaren Übels mit dem eben genannten Mittel in die Hand genommen hat.

Literatur.

- 1) van Leeuwenhoek, Antonius, Arcana naturae. Delphis Batavorum 1695.
- 2) Plenciz, Marcus Antonius, Opera medico-physica. Vindobonae 1762.
- 3) Spallanzani, Lazar, Physikalische und mathematische Abhandlungen. Leipzig 1769.
- 4) Schulze, Franz, Vorläufige Mitteilung der Resultate einer experimentellen Beobachtung über generatio aequivoca. Gilberts Annalen der Physik und Chemie. 1836. XXXIX.
- 5) Schwann, Th., Vorläufige Mitteilung, betreffend Versuche über die Weingärung und Fäulnis. Gilberts Annalen der Physik und Chemie 1837.
- 6) Schröder, H. u. v. Dusch, Th., Über Filtration der Luft. Annalen der Chemie und Pharmazie 1854. LXXXIX.
- 7) Pasteur, Compt. rend. Vol. L. 306.
- 8) Bassi, Del mal del segno, calcinaccio o moscardino. Milano 1837.
- 9) Henle, Jacob, Pathologische Untersuchungen. Berlin 1840.
- 10) Pollender, Viertelj. f. ger. Med. 1855.
- 11) Brauell, Virch. Arch. XI, 1857 u. XIV, 1858.
- 12) Davaine, Compt. rend. Vol. LVII. 1863.
- 13) Pasteur, Compt. rend. 1857. 30. Novbr. XLV, 913; C. r. V. LXVIII, 337, 18. II. 59 usf. in den Bänden d. Compt. rend. bis zum Bd. LX.
- 14) Cohn, Ferdinand, Beiträge zur Biologie der Pflanzen. I. Bot. Ztg. 22. Dezbr. 1871. Virch. Arch. LV, usf.

- 15) **Obermeier, Otto**, Med. Zentralbl. 1873. Nr. 10. — Berl. klin. Wochenschr. 1873. S. 152, 378, 391, 406, 455.
- 16) **Koch, Robert**, Beiträge zur Biologie der Pflanzen. II. 1877. Heft 2, 277.
- 17) **Weigert, Carl**, Sitzungsber. d. schles. Ges. f. vaterländ. Kultur. 10. Dezbr. 1875. — Über pockenähnliche Gebilde usw. Habilitationsschrift. Breslau 1875.
- 18) **Koch, Robert**, Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig, F. C. W. Vogel. 1878.
- 19) **Schröter, L.**, Beiträge zur Biologie der Pflanzen. I. Heft 2. S. 109.
- 20) **Babes**, Zeitschr. f. Hygiene. V, 73; XX, 412.
- 21) **Ernst**, ebenda. IV, 25; V, 428.
- 22) **Neisser, M.**, ebenda. XXIV, 443.
- 23) **Zettnow**, ebenda. XXIV, 72.
- 24) **Messea, Al.**, Rivista d'Igiene e Sanità pubblica. I. Nr. 14, Bespr. in Hyg. Rundschau. 1891. S. 297.
- 25) **Fischer, A.**, Untersuchungen über Bakterien. Berlin 1894. S. 9 ff.
- 26) **Pasteur, C. r. de l'acad. d. scienc. t. 52.** S. 340 u. 1250.
- 27) **Garré**, Fortschr. d. Med. 1885. Nr. 6.
- 28) **Schimmelbusch**, Arch. f. Ohrenheilkde. 1888. XXVII, 252.
- 29) **Birch-Hirschfeld**, Deutsches Arch. f. klin. Med. LXIV, 58.
- 30) **v. Behring**, Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 39. S. 609.
- 31) **Kossel, Weber u. Heuss**, Tub. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt. 1904. S. 1.
- 32) **Flügge**, Zeitschr. f. Hygiene. XXX, 107.
- 33) **van Ermengem**, Zentralbl. f. Bakt. XIX, 442.
- 34) **Pasteur, Chamberland, Roux**, Compt. rend. de l'acad. Vol. 92. 1881.
- 35) — u. **Thuillier**, ebenda. 1882. 83.
- 36) **Knorr**, Zeitschr. f. Hygiene. XIII, 427.
- 37) **Danysz**, Ann. Pasteur, t. 14. 1900. Nr. 4. S. 193.
- 38) **Metschnikoff**, Ann. Pasteur, t. 11. 1897. Nr. 11.
- 39) **Ehrlich**, Die Wertbestimmung des Diphtherieheilserums und ihre theoret. Grundlagen. Klin. Jahrbuch 1898.
- 40) — Die Konstitution des Diphtheriegiftes. Deutsche med. Wochenschr. 1898. S. 597.
- 41) — Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin 1904.
- 42) **Bail**, Zentralbl. f. Bakt. XXXVI. 256; Arch. f. Hygiene. LII, 272.
- 43) **Kruse**, Zieglers Beitr. XII, 333.
- 44) **Metschnikoff**, Die Lehre von den Phagocyten und deren experimentelle Grundlagen. Kolle-Wassermann. 1904. IV, 332.
- 45) **Emmerich**, Fortschr. d. Medizin. 1887. S. 663.
- 46) — u. **Loew**, Zeitschr. f. Hygiene. XXXI, 1; XXXVIII, 9.
- 47) **Petruschky**, Handbuch der pathog. Mikroorganismen v. Kolle u. Wassermann. II, 832.
- 48) **Busse**, Zentralbl. f. Bakt. XVI, 175. Virchows Archiv, CXL. Kolle-Wassermann. I, 661.
- 49) **Lichtheim**, Berl. klin. Wochenschr. 1882. 129, Zeitschr. f. klin. Med. VII, 140.
- 50) **Guarnieri**, Arch. per le scienze med. XVI. Atti del' XI. congresso med. internaz. Roma 1894. II, 125.
- 51) **v. Wasielewski**, Zeitschr. f. Hygiene. XXXVIII, 212.
- 52) **Laveran**, Acad. de méd. 23. Nov. u. 28. Dez. 1880. — Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme. Paris 1881. — Traité des fièvres palustres. 1884.
- 53) **Marchiafava u. Celli**, Fortschr. d. Med. 1883. S. 573. 1884 S. 745; 1885 S. 339, 787, 795. — Berl. klin. Wochenschr. 1890. 1012.
- 54) **Golgi**, Arch. per le scienze med. X. 1885. — Fortschr. d. Med. 1886. S. 575.
- 55) **Grassi**, Rend. della R. accad. dei Lincei. 1898. 2. Okt.
- 56) **Koch, R.**, Deutsche med. Wochenschr. 1899. S. 69, 601; Deutsche med. Wochenschr. 1900. S. 88, 281, 295, 397, 541, 733, 781, 801.
- 57) **Ruge**, Zeitschr. f. Hygiene. XXXIII, 178.
- 58) **Schaudinn**, Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt. XXI, 403.
- 59) **Ross**, British med. Journ. 1897. 18. Dec.; 1898, 25. Febr.
- 60) **Manson**, British med. Journ. 1894. Dec. u. 1895 März. S. 641.
- 61) **Ruge**, Kolle u. Wassermann. I, 701. Ergänzungsbd. S. 385.
- 62) **Nocht**, Zentralbl. f. Bakt. XXV, 769.

- 63) **Giemsa**, Zentralbl. f. Bakt. **XXXI**, 429.
 64) **Dutton**, Brit. med. Journ. 1902. 20. Septbr. **II**, 881.
 65) **Wright**, Journ. of med. research. Vol. X. 1903. Nr. 3.
 66) **Leishman**, Brit. med. Journ. 1903. S. 1252.
 67) **Donovan**, Brit. med. Journ. 1903. **II**, 79. Ebd. **II**, 1401.
 68) **Marchand** u. **Ledingham**, Ztschr. f. Hyg. **XLVII**, 1.
 69) **Prowazek**, Arch. f. Protistenkde. **III**, 44. Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamte. **XXII**. 351.
 70) **Novy** u. **Mc Neal**, Journ. of infect. dis. 1904. **I**, 1 u. 517.
 71) **Dutton** u. **Todd**, Liverpool school of trop. med. Memoir 11. Liverpool 1903. Br. med. Journ. 1904. **I**, 185.
 72) **Castellani**, Br. med. Journ. 1903. **I**, 1218.
 73) **Gray** u. **Tulloch**, Report on the Sleeping sickness commission of the royal soc. Nr. 6. London. August 1905.

B. Die tierischen Parasiten des Menschen.

Von Felix Marchand in Leipzig.

Arthropoda.*)

Insecta.

Musca domestica, Larve.
Lucilia macellaria, desgl.
Anthomyia canicularis desgl.
Sarkophaga carnaria desgl.
Hypoderma bovis desgl.
S. magnifica desgl.
Ochromyia anthropophaga desgl.
Dermatobia cyaniventris desgl.
Culex sp. *Anopheles* sp. *Stegomyia* sp.
Pulex irritans.
Sarcopsylla penetrans.
Pediculus capitis.
P. vestimenti.
Phthirus inguinalis.
Cimex lectularius.

Arachnoidea.

Ixodes reduvius
Argas reflexus.
A. persicus

*) Das nachstehende Verzeichnis ist wesentlich nach Braun¹⁾ und v. Linstow²⁾ aufgestellt. Nur ausnahmsweise beobachtete oder nicht genauer bekannte Parasiten sind weggelassen; Gelegenheitsparasiten sind kursiv gedruckt, doch ist die große Zahl der nur vorübergehend am Menschen Blut saugenden Insekten nicht aufgeführt. In bezug auf zoologische und biologische Einzelheiten muß hier auf die Werke von Küchenmeister^{3,4)}, Davaine⁵⁾, Leuckart⁶⁾, Blanchard⁷⁾, Braun, in bezug auf die geographische Verbreitung auf die reichhaltige Darstellung von Hirsch^{7a)} hingewiesen werden. Die 4. Aufl. von Braun konnte nicht mehr benutzt werden.

Ornithodoros moubata (savignyi).
Sarcoptes scabiei.
S. minor.
Demodex folliculorum.
Linguatula rhinaria.
(Pentastomum denticulatum).

Vermes.

Hirudinei.

Hirudo officinalis.
Limnatis nilotica.
Haemadipsa ceylonica.
Haementeria officinalis.

Nematodes.

Oxyuris vermicularis.
Ascaris lumbricoides.
Ankylostoma duodenale.
Necator americanus.
Eustrongylus gigas.
Strongylus apri.
Trichinella (Trichina) spiralis.
Trichocephalus trichiurus (Tr. dispar).
Filaria medinensis.
Filaria immitis.
Filaria bancrofti.
Filaria sanguinis hominis (nocturna) Larve.
Filaria diurna Larve.
Filaria perstans Larve.
Filaria loa.
Filaria oculi humani.
Filaria conjunctivae.
Strongyloides intestinalis (Anguillula intestinalis u. stercoralis).

Cestodes.

Taenia solium.
Cysticercus cellulosae.
Taenia saginata.
Echinococcus hydatidosus (hominis).
Echinococcus multilocularis.
Hymenolepis nana (Taenia nana)
H. diminuta.
Dipylidium caninum (Taenia cucumerina).
Bothriocephalus latus. (Dibothriocephalus l.)

Trematodes.

Fasciola hepatica (Distomum hep.).
Paragonimus westermanni (Dist. w.).
Opisthorchis felinus (Dist. fel.).

O. sinensis (Dist. *spathulatum*).
Cotylogonimus heterophyes (Dist. h.)
Dicrocoelium lanceolatum (Dist. l.)
Schistosomum haematobium (Dist. haemat., Bilharzia).
 — *japonicum*.

Infusoria.

Balantidium coli (Paramaecium c.).
B. minutum.

Sporozoa.

Eimeria stiedae (*Coccidium oviforme* u. *perforans*).
Plasmodium malariae
Pl. vivax.
Pl. falciparum (*immaculatum*).
Sarcocystis sp.

Flagellata.

Trichomonas vaginalis.
Trichomonas intestinalis (*hominis*).
Lambliia intestinalis (*Megastoma entericum*).
Cercomonas hominis.
Trypanosoma gambiense (*hominis*).
Leishmania donovani.

Rhizopoda.

Amoeba coli (*Entamoeba coli*).
A. dysenteriae (*Entamoeba histolytica dys.*)
A. urogenitalis.

Das **Wesen des Parasitismus** besteht darin, daß tierische oder pflanzliche Organismen in ihren Lebensbedingungen auf den Körper anderer lebender Organismen angewiesen sind. Sind sie dies ausschließlich, so nennt man sie obligate Parasiten, im anderen Falle Gelegenheits-Parasiten.

Die Unterscheidung zwischen Parasiten und Infektionserregern ist ziemlich willkürlich, denn auch die letzteren sind größtenteils obligate Parasiten. Einen Unterschied pflegt man nur nach der Größe zu machen; mit der beträchtlicheren Größe nimmt auch die Zahl der Individuen ab; je kleiner die parasitären Organismen, desto zahlreicher pflegen sie zu sein. Das Wesen der „Infektion“ besteht eben darin, daß wenige in den Körper eingeführte Keime sich unter Erzeugung bestimmter Krankheitserscheinungen bis ins Unbegrenzte vermehren können. Zwar gibt es auch unter den größeren Formen solche, die in sehr großer Zahl auftreten (Trichinen), doch erreichen sie an Massenhaftigkeit nie die Mikroorganismen. Bei manchen Blutparasiten (Filarien) ist diese Grenze kaum mehr vorhanden. Wenn man daher auch bei diesen sehr vermehrungsfähigen Parasiten von einer „Infektion“ spricht, so läßt sich dagegen kaum etwas einwenden, während es nicht richtig ist, von einer Infektion mit einem Bandwurm oder mit Spulwürmern zu reden.

Die von A. Heller⁹⁾ zum Unterschied vorgeschlagene Bezeichnung

„Invasionskrankheiten“ für die durch das Eindringen tierischer Parasiten in die Gewebe hervorgerufenen Erkrankungen hat keine rechte Verbreitung gefunden.

I. Biologie.

Ein Teil der obligaten Parasiten lebt an der Oberfläche des Körpers (Epizoön), die meisten im Innern (Entozoön), und zwar zum Teil in den Geweben und im Blute, zum Teil im Verdauungskanal oder in anderen Hohlorganen (Gallenwege, Bronchien). Dabei ist der Körper der obligaten Parasiten meist so vollkommen an das Leben im Innern des „Wirtes“ angepaßt, daß eine Existenz außerhalb desselben überhaupt nicht, oder doch nur für kurze Zeit, in der Regel nur in einem bestimmten Entwicklungsstadium möglich ist.

Während aber eine Anzahl von Parasiten ihre ganze Entwicklung im Körper des Menschen durchmacht, sind andere in gewissen Stadien der Entwicklung auf einen Zwischenwirt oder zeitweise auf ein anderes Medium, z. B. Wasser angewiesen. Diese Erscheinung hängt mit dem sog. **„Generationswechsel“** zusammen, dessen bekanntestes Beispiel durch die Larvenzustände der Bandwürmer, die Finnen, Blasenwürmer und die ausgebildeten Tänien repräsentiert wird. Ein Wirtswechsel findet bei den meisten der hierher gehörigen Formen statt (*Taenia Echinococcus* im Darm des Hundes, der dazu gehörige Blasenwurm beim Menschen, Rind, Schwein; *Taenia mediocanellata* oder *saginata* beim Menschen, der dazu gehörige Blasenwurm beim Rinde, *Bothriocephalus latus* im Darm des Menschen, das Finnenstadium in der Muskulatur des Hechtes und der Quappe, *Filaria medinensis* beim Menschen, das Larvenstadium in Cyclopiden usw.).

Indes kann auch der Mensch gleichzeitig die Jugendform und das ausgebildete Tier beherbergen (*Taenia solium* u. *Cysticercus cellulosae*). In diesem Fall kann der Generationswechsel sich in einem und demselben Individuum abspielen, indem die reifen Eier der Tänie vom Darm des Menschen in dessen Magen gelangen und die Embryonen dann von hier aus in die Gewebe einwandern können („Selbstinfektion“). In manchen Fällen verlaufen die verschiedenen Entwicklungsstadien auch ohne eigentlichen Generationswechsel in verschiedenen Organen bei demselben oder bei verschiedenen Individuen, das Larvenstadium in den Geweben, das der Geschlechtsreife im Darmkanal, wie bei den Trichinen oder das Larvenstadium teilweise im Blut, das der Geschlechtsreife im Bindegewebe und den Lymphgefäßen, wie bei *Filaria*arten.

Findet ein Generationswechsel oder eine getrennte Entwicklung der einzelnen Stadien in verschiedenen Organen nicht statt, so kann die ganze Entwicklung in demselben Organ, z. B. im Darm vor sich gehen (*Ascaris lumbricoides*, *Oxyuris vermicularis*, *Trichocephalus dispar*), wobei nach einem meist kurzen Zwischenstadium außerhalb des Körpers, z. B. im Wasser, in organischen Substanzen oder an der Körperoberfläche (*Oxyuris*) das Hineingelangen der entwickelten Eier in den Darmkanal stattfindet. Hieraus ergeben sich schon die verschiedenen **Arten des Eindringens** der Parasiten in den menschlichen Körper.

In den meisten Fällen findet, bei den höheren metazoischen Formen, die Vermehrung durch Eier statt, die in den Geweben oder im Darmkanal des Wirtes abgelegt werden und nach außen gelangen. Von den Epizoen, die ihre Eier an der Körperoberfläche ablegen, kann hier abgesehen werden.

Die Eier der Entozoen können die erste Embryonalentwicklung schon im mütterlichen Körper durchmachen, wie bei den Tänien, *Trichinella spiralis*.

In anderen Fällen verläuft das Stadium der Furchung bis zur ersten Ausbildung der jungen Larven teils im Darmkanal (*Ascaris*), teils im Wasser oder in den Faeces außerhalb des Körpers (*Ankylostoma*); die reifen Eier der Tänien, die bereits einen kleinen kugeligen sechshakigen Embryo (*Onkospaera*) einschließen, umgeben sich mit einer festen Kalkschale und können dadurch sehr widerstandsfähig gegenüber äußeren Einwirkungen (Austrocknung) sein. Nach kurzer oder längerer Zeit mit der Nahrung oder mit dem Wasser in den Magen eines empfänglichen Tieres oder des Menschen gelangt, werden die Embryonen durch Auflösung der Kalkschale frei und wandern in die Gewebe.

In ähnlicher Weise werden die in den Magen aufgenommenen eingekapselten Muskeltrichinen ihrer Kalkschale beraubt; die nach wenigen Tagen geschlechtsreif gewordenen Darmtrichinen begatten sich im Dünndarm; die befruchteten weiblichen Tiere bohren sich in die Zotten der Darmschleimhaut ein, so daß die zarten Embryonen aus der Geschlechtsöffnung zu Tausenden direkt in die Lymphbahnen der Schleimhaut eindringen können (Askanazy¹²).

Besonders bemerkenswert ist das Eindringen der jungen Embryonen von *Ankylostoma* durch die unverletzte äußere Haut, was zuerst durch Loos¹¹) experimentell an sich selbst und bei Hunden nachgewiesen und durch Schaudinn¹²) (bei Affen), Bruns und Müller¹³), Goldmann¹⁴), Schöffner (beim Menschen) und anderen bestätigt worden ist.

Die Einwanderung erfolgt schon während des Eintrocknens eines auf die Haut gebrachten Wassertropfens mit jungen Larven; nach einer Stunde lassen sich an der Oberfläche fast nur noch zurückgebliebene leere Häute der Larven nachweisen. An Schnittpräparaten kann man sich überzeugen, daß die Larven hauptsächlich in die Haarbälge, jedoch auch dazwischen eindringen. Bei Hunden wandern in gleicher Weise die Larven von *Ankylostoma caninum* ein. Bei *Necator americanus* (nach Pieri) und *Strongyloides intestinalis* (van Durma) ist dieselbe Art der Einwanderung beobachtet (s. Loos).

Die Distomen (*Fasciola hepatica*) gelangen als ausgebildete Larven in eingekapseltem Zustand (in Wasser, am Gras) in den Körper, wahrscheinlich auch *Dist. lanceolatum*, während *D. felineum*, wie es scheint, mit Fischen verzehrt wird (Askanazy¹⁰). Die Art der Aufnahme des *Schistosomum haematobium* ist nicht bekannt, doch geschieht sie wahrscheinlich nicht mit dem Trinkwasser, vielleicht wandern die im Wasser entwickelten „Miracidien“ beim Baden durch die Haut ein (Loos¹¹), möglicherweise in die Afteröffnung.

Die nach der berühmten Entdeckung Fedtschenkos in Cyclopiden lebenden jungen Larven der *Filaria medinensis* gelangen mit diesen mit größter Wahrscheinlichkeit durch Verschlucken mit dem Wasser in den menschlichen Magen. Die ältere Annahme einer direkten Einwanderung durch die Haut konnte Leiper an sich selbst (bei Applikation von larvenhaltigem Wasser auf den Handrücken) nicht bestätigen. Die Angabe von F. Plehn²⁷), der bei einem Affen durch direkte Verfütterung von Larven aus einer *Filaria* nach 8 Monaten ein erwachsenes Tier im Unterhautgewebe erzielt haben will,

wird von Leiper²⁶⁾ und zur Strassen^{27a)}, die einen Zwischenwirt für unerläßlich halten, bezweifelt. Leiper, der genaue Untersuchungen über die Aufnahme der *Filaria*-Embryonen durch *Cyclops* und ihre weiteren Schicksale anstellte, fütterte einen Affen mit zahlreichen, seit 5 Wochen infizierten *Cyclo-*poden; nach 6 Monaten wurden in dessen Extremitäten fünf nicht trüchtige *Filaria*-weibchen (ca. 30 cm lang) und im Rumpf zwei kleine (22 mm lange) männliche *Filarien* (die bis dahin nicht bekannt waren) gefunden.

Eine besonders eigentümliche und wichtige Art der Übertragung ist die der im Blute lebenden *Filaria*-Larven durch den Stich der *Moskitos* (*Culex*-Arten), die als Zwischenwirt dienen (Lewis u. Manson). Nach den Untersuchungen Mansons¹⁵⁾ machen die Larven im Körper der *Moskitos* eine weitere Entwicklung durch und gelangen dann von hier aus wieder beim Blutsaugen in den menschlichen Körper, wo sie geschlechtsreif werden.

Im Anschluß an jene Beobachtung ist der gleiche Modus der Übertragung durch blutsaugende Gelegenheits-Parasiten bereits bei einer großen Anzahl tierischer und menschlicher Infektionskrankheiten nachgewiesen worden, unter den letzteren in erster Linie bei den Malaria-Krankheiten durch *Anopheles* sp. (R. Ross¹⁵⁾), bei Gelbfieber durch *Stegomyia fasciata* (calopus), bei der Trypanosomiasis und der Schlafkrankheit durch *Glossina palpalis* (Bruce¹⁹⁾), wahrscheinlich auch bei Kala-Azar (Marchand-Ledingham²⁰⁾), bei dem afrikanischen Zeckenfieber durch *Ornithodoros moubata* (R. Koch^{20a)}). Eine ähnliche Rolle spielen bei der Übertragung der *Febris recurrens* angeblich Bettwanzen, bei der Übertragung der Pest Rattenflöhe (Tidwell, Thompson, Ashburton^{20b)}).

Für die menschliche Pathologie weniger wichtig als für die der Tiere ist die Ablage der Eier von Dipteren, besonders *Dermatobia*, und die Entwicklung der Larven in der Haut und dem Unterhautgewebe mit Bildung von Abszessen, durch deren Entleerung die Larven frei werden. Das mehr gelegentliche Hineingelangen von Fliegeniern in die Körperhöhlen (Nasenhöhle, Gehörgang, Darmkanal) und die Entwicklung der Larven in diesen (*Myiasis*) hat bereits zahlreiche Veröffentlichungen und verschiedene Deutungen veranlaßt (s. darüber Peiper²¹⁾).

Bekannt ist das in den tropischen Gegenden so verbreitete und häufige Vorkommen der *Sarcopsylla penetrans* (Sandfloh, Chique), deren Weibchen sich in die Haut der Füße einbohrt, um die Eier zur Entwicklung zu bringen, nicht selten unter Erzeugung von Abszessen und sekundären Infektionen.

Verbreitungswege im Körper. Hier handelt es sich hauptsächlich um die Verbreitung der jungen Entwicklungsstadien in den Geweben bis zur definitiven Ansiedelung. Es kommen dabei große Verschiedenheiten vor, auch ist vieles noch zweifelhaft.

a) Was zunächst die Plattwürmer betrifft, so gelangen die Embryonen der Tänien, wie es scheint, durch aktive Bewegungen in die Gewebe, die sechs Häkchen, die wohl anfangs als Haftorgane dienen, gehen sehr bald verloren, so daß der Embryo ein kleines glattes Bläschen darstellt, das sich allmählich vergrößert und verlängert, indem die kontraktile Wand das Hindurchwandern durch weiche Gewebe ermöglicht.

Die jungen *Cysticerken* kommen frühzeitig in die Blutbahn und werden durch diese ferner gelegenen Organen, dem Unterhautzellgewebe, dem intermuskulären Bindegewebe, besonders aber (beim Menschen) dem Gehirn und

seinen Häuten zugeführt. Außer dem Gehirn, dem intermuskulären und subkutanen Gewebe findet sich *Cysticercus cellulosae* beim Menschen gelegentlich im Herzmuskel, in der Milz, den Lungen, der Leber, den Nieren, den Augen. Das seltene Vorkommen von Cysticerken in den Lungen weist darauf hin, daß der Lungenkreislauf passiert wird, was natürlich nur in einem sehr frühen Entwicklungsstadium möglich ist. Die Größe der Embryonen von *Taenia solium* oder *T. mediocanellata* beträgt nach Leuckart (I S. 481) ca. 0,022–0,028 mm, die Weite der Lungenkapillaren ist sehr wechselnd. Die jungen *Cysticercus*-Bläschen gelangen dann vom linken Ventrikel aus in die Arterien, ein Teil wird durch die Karotiden dem Gehirn zugeführt, wo sie wahrscheinlich schon in etwas größeren Gefäßen stecken bleiben. Dies geht mit ziemlich großer Sicherheit aus der Art der Verbreitung der Cysticerken im Gehirn und seinen Häuten hervor. Bei weitem die große Mehrzahl findet sich beim Menschen entsprechend der Verbreitung der arteriellen Gefäße in den letzteren, sowohl an der Konvexität als der Basis; in seltenen Fällen ist die ganze Gehirnsubstanz durchsetzt, häufiger finden sie sich mehr vereinzelt in der grauen Substanz der Windungen in der Nähe der Oberfläche oder in den großen Ganglien, wohin sie auf dem Wege der von den großen Gefäßen der Basis abgehenden Arterien gelangt sind. Daß die Cysticerken in diesem Stadium noch sehr klein sind, geht aus der Abwesenheit von Erweichungsherden in ihrer Umgebung hervor. Zuweilen gelingt es, einen noch ziemlich jungen *Cysticercus* in unmittelbarer Verbindung mit einer kleinen Arterie anzutreffen (Heller⁹⁾); Jacobsohn^{21a}) konnte neuerdings nachweisen, daß die Kapselwand der Gehirncysticerken in vielen Fällen aus der veränderten Gefäßwand hervorgeht. In einer ganzen Reihe von Fällen finden sich freie Cysticerken in den Ventrikeln, besonders im 4., wohin sie wahrscheinlich von den Gefäßen der Plexus kommen.

In dem sehr interessanten Falle von Jakobsohn, in dem die Einwanderung unter typhösen Erscheinungen etwa 8 Monate vor dem Tode erfolgt war, waren die Großhirnhemisphären, besonders in der Rinde und der Nachbarschaft mit kleinen, hanfkorn-großen Cysten durchsetzt, deren Zahl auf mehrere Tausend geschätzt wurde; auch in den Plexus, in der Brücke, den Vierhügeln und dem Kleinhirn fanden sie sich sehr zahlreich, ferner an der Oberfläche und in der Muskulatur des Herzens (mehrere Hundert), massenhaft in allen Körpermuskeln, eine Blase sogar unter der Magen-, eine 2. unter der Darmschleimhaut, dagegen keine im Unterhautgewebe. Das Verhalten der Blasen zu den Gefäßen war dasselbe in den Muskeln, wie im Gehirn, und zwar glaubt J., daß die Cysten sowohl in Arterien, als in Venen steckten.

Auffallenderweise waren keine lokalen Gehirnsymptome vorhanden gewesen; der Tod erfolgte an Tuberkulose.

Das angebliche Vorkommen von Cysticerken der *T. saginata* bei Menschen scheint auf Verwechslung mit degenerierten (hakenlosen) Cysticerken von *T. solium* zu beruhen.

Auch die Embryonen vom *Taenia echinococcus* wandern in die Pfortaderwurzeln ein und werden von hier aus der Leber zugeführt, wo sie am häufigsten sich festsetzen, vielleicht weil sie schon früh etwas größer sind als die jungen Cysticerken. Es scheint, daß in den meisten Fällen nur einzelne Embryonen aufgenommen werden oder daß viele zugrunde gehen, da die *Echinococcus*-Cysten meistens nur einzeln oder in wenigen Exemplaren vorkommen.

In anderen Fällen kann die Leber passiert werden und die jungen Blasen-

würmer werden den Lungen oder durch den großen Kreislauf anderen Organen, dem Herzen (sehr selten), der Milz, den Nieren, dem subkutanen Gewebe, dem Peritoneum, Omentum, zuweilen auch dem Gehirn und den Knochen zugeführt.

Eine weitere Verbreitung der Echinococcus-Blasen kann sekundär durch spontane Ruptur oder — leichter — nach operativen Eingriffen erfolgen (Riemann, Madelung^{21b}).

Es scheint, daß für die Entwicklung der Blasenwürmer die Natur des Organs eine Bedeutung besitzt, da gewisse Organe (z. B. das Gehirn) die Ansiedelung der Cysticerken besonders zu begünstigen scheinen, was nicht allein auf der größeren oder geringeren Weite der kleinen Gefäße beruhen kann. Ganz besonders deutlich tritt dies bei *Coenurus cerebralis* der Schafe und Rinder, dem Blasenwurm von *Taenia coenurus* des Hundes hervor, der sich ausschließlich im Gehirn entwickelt.

Die Einwanderung der im Magen frei gewordenen jungen Distomen in die Gallenwege verursacht keine Schwierigkeit; nicht hinreichend aufgeklärt ist dagegen das Hineingelangen der Jugendformen (Miracidien) von *Schistosomum* in die Blutgefäße. Loos nimmt vielleicht mit Recht an, daß ein besonderer Zwischenwirt, wie bei den übrigen Trematoden, hier fehlt, daß die jungen Larven vielmehr in die Leber gelangen und hier einen Generationswechsel durchmachen. Die jüngsten ausgebildeten Würmer werden tatsächlich in der Leber gefunden. In den Beckenvenen machen sie ihre weitere Entwicklung durch; die Eier verbreiten sich in den Beckenorganen, können aber durch den großen Kreislauf auch in andere Organe (z. B. die Haut) verschleppt werden. Auch bei *Schistosomum japonicum* findet die Verschleppung der Eier in die Leber hinein, aber auch in das Gehirn statt (Katsurada²²). Letzteres wurde auch von den Eiern anderer Distomen (*Opisthorchis sinensis*) berichtet (Yamagiva, Taniguchi²²).

b) Nematoden. Die Einwanderung der jungen Trichinenembryonen erfolgt zunächst in die Lymphgefäße des Darms; wenigstens hat man Embryonen in den Mesenterialdrüsen, aber auch an der Oberfläche des Peritoneums gefunden (Leuckart^{22a}), Askanazy u. a.). Sie werden dann durch die großen Lymphgefäße dem Blute zugeführt, worauf die weitere Verbreitung im Körper durch die Arterien erfolgt. Die noch sehr kleinen gestreckten Larven (von 0,10—0,12 mm Länge) verlassen die Blutkapillaren der Muskeln und gelangen durch das Sarkolemm in das Innere der Fasern, wo dann die weitere Ausbildung bis zur schließlichen Einkapselung stattfindet.

Von dem Eindringen der jungen Trichinenlarven in die Primitivmuskelsbündel kann man sich leicht durch die Untersuchung der Muskelfasern kurze Zeit nach der Fütterung eines empfänglichen Tieres (Ratte, Kaninchen) mit Trichinen überzeugen; die jungen, anfangs gestreckten Larven liegen im Innern des Sarkolemm Schlauches, der sich bei der allmählichen Vergrößerung und Aufrollung der Embryonen spindelförmig auftreibt, aber dabei noch deutlich in kontinuierlicher Verbindung mit dem übrigen Teil der Faser bleibt; erst durch das Zugrundegehen der Faser hört die Verbindung auf (s. u. a. die Abbildungen bei Leuckart²² und Graham²⁴).

Die Herzmuskulatur bleibt frei, obwohl, nach den Untersuchungen Hertwig²³ und Graham, die jungen Embryonen anfangs auch in die Kapillaren des Myokards und sogar in die Muskelfasern selbst gelangen. Nach G.

soll der Mangel (richtiger die große Zartheit) des Sarkolemmes die Festsetzung verhindern. Da die Trichinenembryonen durch den Blutstrom jedenfalls auch anderen Organen in großer Zahl zugeführt werden, muß ihre ausschließliche Ansiedelung in der Skelettmuskulatur auf ganz besonderen Beziehungen zu diesen, die wohl nur in der chemischen Beschaffenheit des Nährmaterials begründet sein können, beruhen.

Auch die bevorzugte Lokalisation der Ansiedelung in den besonders lebhaft tätigen Muskeln (Atemmuskulatur, Zwerchfell, Kehlkopfmuskulatur) sowie an den Sehneninsertionen dürfte ähnliche Gründen haben. Finger²⁵⁾ berichtet über ein eigentümliches Beispiel einer anscheinend ausschließlichen (oder doch ganz vorwiegenden) Lokalisation der Trichinose in dem linken *M. quadriceps femoris*. Ein Befund von eingekapselten Trichinen in der *Pleura pulmonalis* steht bis jetzt allein.

Die Wanderungen der in die Haut eingedrungenen *Ankylostoma*-larven hat Loos an Hunden, z. T. auch an seinem eigenen Körper verfolgen können. Zunächst kommen die jungen eingewanderten Larven in die Lymphbahnen der Haut und in die kleinen Venen, von wo sie dem rechten Herzen und den Lungen zugeführt werden. Hier treten die Larven aus den Blutgefäßen in die Luftwege über und gelangen dann weiter auf die Trachealschleimhaut, dann in den Ösophagus und in den Darm, wo sie geschlechtsreif werden. Larven, die nicht in die Blutbahn kommen, sollen nach Loos noch lange Zeit (bis zu 3 $\frac{1}{2}$ Jahren) in dem Unterhautgewebe umherwandern; sie kommen gelegentlich an die Oberfläche und verursachen hier die Bildung eigentümlicher roter Streifen und Schwellungen, wie nach Mückenstichen, unter lebhaften juckenden und bohrenden Empfindungen.

Die ausgebildeten Larven von *Filaria Bancrofti* (wahrscheinlich auch anderer Arten) gelangen durch den Stich der infizierten Mücke in das Gewebe der Haut und von hier aus weiter. Sie haben besonders nahe Beziehungen zu den Lymphgefäßen und Lymphdrüsen und verursachen bei ihrer weiteren Entwicklung lymphangitische Prozesse mit Schwellungen, Verstopfungen, kavernöser Erweiterung der kleinen Lymphgefäße, Verdickung der Muskelschicht, Wucherung der elastischen Fasern der größeren (Tusini^{25a)}), sowie Vergrößerung der Drüsen; ferner haben sie unter häufig wiederkehrenden entzündlichen erysipelatösen Zuständen zunehmende elephantiasische Verdickungen des Unterhautgewebes des Scrotum, der unteren Extremitäten und anderer Teile zur Folge; in anderen Fällen Chylurie, Hämaturie mit spontan gerinnbarem Harn (Tropische Chylurie).

Die Larven der *Filaria medinensis* gelangen dagegen nach zur Straßen^{27a)} wahrscheinlich aus dem Magen in die Leibeshöhle, wo sie sich häuten, heranwachsen, geschlechtsreif werden und sich begatten (nach der oben erwähnten Angabe von Leiper würde diese Annahme nicht zutreffen); die Männchen gehen zugrunde, während die Weibchen enorm wachsen und unter die Haut wandern, um — am häufigsten am Unterschenkel oder Fuß — an die Oberfläche zu kommen. Durch Platzen des gefüllten Uterus in oder neben der Mundöffnung, wahrscheinlich infolge der Quellung durch Wasserzutritt, gelangen die Embryonen nach außen. Als Ursachen der eigentümlichen Vorliebe der Filarien, in die unteren Extremitäten zu wandern, wird von einigen eine Anlockung durch Wasser, nach Leiper mit größerer Wahrscheinlichkeit Geotropismus angenommen.

c) Milben. Eine besondere Erwähnung wegen ihrer pathologischen Be-

deutung erfordert das Eindringen der Krätzmilbe (*Sarcoptes scabiei*) in die Epidermis zwischen den Fingern, am Handrücken, am Penis usw. Die weitere Wanderung der Weibchen und die Ablage der Eier in den unter der Hornschicht gegrabenen Gängen geht mit starkem Juckreiz und leichten Entzündungserscheinungen einher.

Die Haarbalgmilbe (*Demodex folliculorum*) veranlaßt beim Menschen durch ihre Anwesenheit in den Haarbalgdrüsen der Nase, der Stirn und der Augenlider keine merklichen Störungen, während sie bei Tieren (Schweinen) erhebliche Veränderungen in der Haut hervorrufen kann.

Die **Festsetzung** der eingewanderten Parasiten in den Organen geschieht in der Weise, daß sich in der Umgebung des Parasiten eine Bindegewebskapsel (von dem umgebenden Gewebe) bildet, in der der Parasit dauernd eingeschlossen bleibt. Bewegungen der Cysticerken, Aus- und Einstülpungen des ziemlich großen Kopffortsatzes können im Innern der Cysten stattfinden, werden sich aber schwerlich nach außen bemerklich machen; die Cysticerken pflegen dann nach längerer Zeit abzusterben, zu schrumpfen und zu verkalken. An anderen Stellen, z. B. in den Ventrikeln, können die Cysticerken ganz freiliegen, indes sind auch hier, besonders im 4. Ventrikel, mehr oder weniger vorgeschrittene Wucherungen des Ependyms häufig, durch die der *Cysticercus* fixiert wird. Da die Blasen eine bindegewebige Kapsel hier nicht haben, wird die Bildung unregelmäßiger Ausbuchtungen, auch Abschnürung von Tochterbläschen begünstigt.

In ganz besonders großem Maßstabe findet dieser Prozeß an den Cysticerken in den Maschenräumen der weichen Häute, besonders den subarachnoidealen Räumen an der Basis des Gehirns statt, wo die fortschreitende (selbständige) Wucherung der Wand zur Bildung der zuweilen enormen ganz unregelmäßigen Blasen führt, die als *Cysticercus racemosus* bekannt sind (Virchow²⁸), Zenker²⁹), Marchand³⁰)).

Die Echinococcysten erreichen entsprechend der in der Regel sehr viel größeren Ausdehnung, die hauptsächlich durch die Bildung immer neuer Tochter- und Enkelblasen bedingt ist, eine erhebliche Dicke und Widerstandsfähigkeit, doch treten in späteren Stadien an der inneren Fläche gewöhnlich Zerfallserscheinungen ein, die auch zu Durchbrüchen in die umgebenden Teile führen können (Eröffnung der Gallenwege in der Leber, Durchbruch durch das Zwerchfell in die Pleurahöhle oder in die Lungen, die Bronchien). Bei der eigentümlichen als *E. multilocularis* bezeichneten Varietät, die fast ausschließlich in der Leber, nur ausnahmsweise im Gehirn und anderen Organen und zwar auf metastatischem Wege (Hauser³¹)) vorkommt, bildet sich keine eigentliche Kapsel als Abschluß gegen das umgebende Organ, vielmehr dringen die kleinen unregelmäßig verästelten und immer neue Ausstülpungen bildenden Bläschen in die Umgebung ein, die Lymphbahnen und sogar die Blutgefäße ausfüllend. Auch im Knochen findet keine eigentliche Abkapselung des Echinococcus statt, vielmehr wuchern die Echinococcusblasen, den Knochen zerstörend, in unregelmäßiger Weise in den Markräumen und gelangen unter gleichzeitiger Knochenneubildung in die umgebenden Weichteile hinein (Virchow, Abée³²), Brentano u. Benda^{32a})).

Die **Ernährung** der höheren, mit einem besonderen Darmkanal ausgestatteten Parasitenformen geschieht durch Aufnahme von Nährmaterial durch den Mund, bei den Epizoen, sowohl den obligaten als den Gelegenheitsparasiten durch Blutsaugen, bei den Entozoen (den meisten Nematoden, *Ascaris*,

Oxyuris, den Trematoden) durch Aufnahme von Substanzen aus der Umgebung. Einige Nematoden scheinen Blut zu saugen; besonders wird dies vom Trichocephalus behauptet, den man auch an der Leiche oft noch festhängend an der Schleimhaut des Darmes findet. Jedenfalls konnte Askanazy³³⁾ im Darm von Trichocephalus eisenhaltiges Blutpigment nachweisen. Auch Ankylostoma duodenale soll Blut saugen, doch wird nach der bestimmten Angabe von Loos das Blut nur nebenbei aufgenommen, während die Hauptnahrung aus Darmepithelien bestehen soll.

Die Ernährung der darmlosen Tänien geschieht durch die ganze Körperoberfläche, die Ausscheidung durch ein Exkretionssystem.

Ebenso können selbstverständlich die Blasenwürmer Nahrungsstoffe nur durch Intussuszeption, d. h. durch Osmose durch die äußere Kutikularschicht aufnehmen, während die eigentlichen Ernährungsvorgänge in der inneren Protoplasmaschicht stattfinden. Der klare eiweißfreie Blaseninhalt ist ein Ausscheidungsprodukt des Protoplasmas. Der Scolex der Blasenwürmer scheint auf diesen Ernährungsvorgang keinen Einfluß zu haben, denn die Cysticercusblasen mit abgestorbenem Scolex oder sterile Echinococcusblasen wachsen ungehindert weiter, ja es scheint sogar, daß die großen unregelmäßig gestalteten, oft mit Abschnürungen und Tochterblasen versehenen Cysticercusblasen (*C. racemosus*) erst nach dem Absterben des Scolex sich bilden, ein Beweis für die große Selbständigkeit der Blasenwand und vielleicht eine Folge des Wegfalls der Exkretionsgefäße des Scolex. Ähnlich verhält es sich mit den Echinokokken, doch pflegen hier die älteren großen Mutterblasen zeitig abzusterben, während sich stets neue Tochter- und Enkelblasen bilden. Da diese sehr weit vom lebenden Parenchym entfernt sind, so müssen sie ihr Nährmaterial direkt aus den im Inhalt der Cysten befindlichen organischen Substanzen beziehen.

Die **Lebensdauer** der eingekapselten Parasiten ist in vielen Fällen sehr bedeutend; Zenker berechnete sie bei Cysticerken des Gehirns in zwei Fällen auf 17 und 18 Jahre, Stoeß in einem Falle auf 33 Jahre (Marchand^{30b)}); meist fehlen bestimmte Anhaltspunkte.

Bekannt ist die lange Lebensdauer der eingekapselten Muskeltrichinen, die sich öfter nach den anamnестischen Angaben feststellen läßt. In einem Falle fand ich noch ca. 25 Jahre nach der Einwanderung zahlreiche lebende Exemplare, so daß die Verfütterung des Fleisches bei Tieren erfolgreich war. Ein großer Teil der Tiere geht nach so langer Zeit aber zugrunde und unterliegt ebenfalls der Verkalkung; schließlich kann ein Teil der verkalkten Kapsel der Resorption verfallen und undeutlich werden. Indes kommt auch Resorption der abgestorbenen Tiere vor der Verkalkung vor, oder die Tiere verkalken nach dem Absterben in der unverkalkten Kapsel, oder die letztere wird von Bindegewebe durchwachsen (näheres bei Ossipow^{33a)}).

Auch bei den Echinokokken läßt sich oft eine sehr lange Lebensdauer (20—30 Jahre nach der Einwanderung) feststellen, doch handelt es sich hier nicht um die Lebensdauer der einzelnen Individuen, die nicht sehr groß zu sein scheint, sondern um die wiederholte Bildung neuer Generationen von Scoleces. Nicht selten findet man kleine, offenbar frühzeitig abgestorbene Echinokokken, die mehr oder weniger stark verkalkt sind.

Über die Lebensdauer der Tänien, besonders des *Bothriocephalus* im Darm werden sehr überraschende Angaben gemacht. In einem Falle (Schapiro³²⁾) sollen *Bothriocephalus*glieder seit 43 Jahren abgegangen sein, doch ist

dabei natürlich die Möglichkeit einer wiederholten Invasion nicht auszuschließen.

Pentastomum denticulatum, die Larve der in der Nasenhöhle des Hundes (sehr selten des Menschen) lebenden *Linguatula*, sieht man beim Menschen (in der Leber) fast stets abgestorben und verkalkt; sie scheint also bald nach der Einwanderung zugrunde zu gehen.

II. Bedeutung der tierischen Parasiten als Krankheitserreger.

1. Mechanische Wirkung. Eine solche kommt hauptsächlich den Blasenwürmern zu, die durch ihren zuweilen kolossalen Umfang raumbeengend und durch Druck zerstörend auf die Organe wirken. Ganz besonders gilt dies von den großen *Echinococcussäcken* der Leber, seltener der Milz, der Nieren, des Peritoneums und der Lungen. Ein *Echinococcus* der Leber kann durch Ausdehnung des Abdomen, Hinaufdrängung des Zwerchfells den Tod durch Behinderung der Atmung herbeiführen. Die Zerstörung des Organs kann so weit gehen, daß vom rechten Leberlappen fast nichts mehr übrig bleibt, wobei dann der linke Lappen durch vikariierende Hypertrophie den verloren gegangenen Teil vollständig zu ersetzen vermag (Frerichs, Ponfick u. a.).

In ähnlicher Weise kann der *Echinococcus* des Gehirns durch Raumbeengung und Steigerung des intrakraniellen Druckes den Tod herbeiführen, oder im Knochen Schwund der kompakten Substanz, Spontanfraktur zur Folge haben.

Die mechanischen Folgen der gewöhnlich sehr viel kleineren *Cysticerken* kommen hauptsächlich bei deren Anwesenheit im Gehirn und seinen Häuten in Betracht. Gelegentlich können auch die *Cysticercus*blasen eine solche Größe erreichen, daß sie durch Verdrängung ansehnlicher Hirnteile schwere Symptome von Hirndruck und den Tod herbeiführen. Besonders gefährlich werden die *Cysticerken* durch ihre Anwesenheit im 4. Ventrikel (seltener im 3. oder im *Aquaeductus* oder in den Seitenventrikeln), wo sie durch Verlegung der Abflußwege der Cerebrospinalflüssigkeit und Kompression der abführenden Gefäße (*Vena magna* und *Sinus tentorii*) schnell zunehmenden Hydrocephalus veranlassen.

Daß der Tod in solchen Fällen fast stets plötzlich, wenn auch meist nach vorausgegangenen Druckerscheinungen (Kopfschmerz, Schwindel), zuweilen beim Aufrichten im Bette, eintritt, erklärt sich durch eine Lähmung des Atemzentrums infolge einer plötzlichen, vielleicht durch die Lageveränderung bedingten Steigerung der Kompression der *Medulla oblongata* (Marchand³⁰), Henneberg³⁴), Versé³⁵) u. a.).

Die großen in den Subarachnoidealräumen sich ausbreitenden Blasen des *Cysticercus racemosus* können bei ihrer sehr variablen Füllung mit Flüssigkeit sehr wechselnde Erscheinungen nicht bloß durch Druck auf die Gehirnnerven, sondern auch auf die Gefäße herbeiführen.

Daß auch bei den multipeln *Cysticerken* der Gehirnrinde sowie denen des Auges (zwischen *Retina* und *Chorioidea*) Druckwirkungen eine große Rolle spielen, bedarf kaum einer besonderen Erwähnung.

Erhebliche mechanische Störungen können durch die Anwesenheit von Parasiten im Darmkanal und den Ausführungsgängen der Leber veranlaßt werden.

Ascaris lumbricoides kommt zuweilen in dicken Konvoluten im Dünndarm bei Kindern vor, wo die Zahl der Würmer mehrere Hunderte

betragen kann (Blanchard⁷⁾, Mosler u. Peiper⁸⁾ u. a.); ob Perforationen der Darmwand durch diese Parasiten veranlaßt werden, wie es behauptet worden ist, oder ob der Austritt der Parasiten immer erst durch bereits vorher aus anderer Ursache entstandene Perforationen erfolgt, wie es auch bei gangränösen incarcerierten Darmschlingen vorkommt, ist wohl zweifelhaft, das letztere aber wahrscheinlicher. Die Angabe von Blanchard, daß in der Darmwand durch Ascariden häufig kleine Abszesse hervorgerufen werden, und daß diese oft zur Perforation und zum Austritt der Würmer in das Peritoneum führen, vermag ich nicht zu bestätigen. Daß vorhandene Ulcerationen im Darm gelegentlich durch einen Spulwurm zum Durchbruch veranlaßt werden können, ist wohl nicht zu bezweifeln (Lutz³⁶⁾). Oxyuren werden zuweilen in den Follikeln des Dünndarms eingekapselt gefunden, ferner im Peritoneum des Douglasschen Raumes, wohin sie durch die Vagina gelangt waren (Koll³⁷⁾).

Daß die Anwesenheit von Tänien und von Bothriocephalen auch mechanisch schädigend wirken kann, wäre bei der Größe und der lebhaften Beweglichkeit der Bandwürmer verständlich, doch sind diese mechanischen Störungen in der Regel auffallend gering.

Das von Stieda und Nauwerck⁴⁰⁾ beschriebene Hineingelangen einer Taenia in einen Kanal im Pankreas ist mit größter Wahrscheinlichkeit als ein zufälliges Ereignis (Kunstprodukt) zu erklären.

Tödlich kann die Verlegung des Ductus choledochus und der Gallengänge in der Leber durch Eindringen von Ascariden werden (Präparat der Leipziger Sammlung, Langerhans³⁸⁾, Saltykoff³⁹⁾). Auch tödliche Erstickung durch Eindringen von Ascaris in die Luftwege ist beobachtet worden (s. Mosler-Peiper⁸⁾).

In ähnlicher Weise gefährdet *Fasciola hepatica* das Leben durch Verlegung der Ausführungsgänge der Leber. Während beim Menschen derartige Fälle zu den Seltenheiten gehören (u. a. Bostroem⁴¹⁾), sind sie häufig bei Wiederkäuern, besonders Schafen, wo durch *F. hepatica* schwere Folgen von Gallenstauung mit biliärer Cirrhose hervorgebracht werden, ähnlich durch *D. lanceolatum* bei Pferden, Rindern, Schafen, selten beim Menschen (Aschoff⁴²⁾). In einer Reihe von Fällen wurden ähnliche Folgen durch *Opisthorchus felinus* erzeugt (Winogradoff, Askanazy¹⁰⁾).

Zu den mechanischen Folgezuständen sind zum Teil auch die mehr oder weniger schweren Störungen der Zirkulation durch die Anwesenheit von Parasiten in Blutgefäßen zu rechnen. Dahin gehört u. a. das (allerdings nicht beim Menschen beobachtete) häufige Vorkommen von *Strongylus armatus* in den Mesenterialarterien der Pferde mit den Folgezuständen der Aneurysmabildung und Thrombose, ferner die in Ägypten so häufige Erkrankung der Unterleibsorgane durch die Eier von *Schistosomum haematobium*, wodurch Verlegung der kleinen Gefäße der Blasen- und Darmschleimhaut, reichlicher Blutaustritt, sekundär auch Nekrose und Ulceration der Schleimhaut hervorgerufen werden (Bilharziosis) (Loos¹¹⁾).

Ein mehr zufälliges Vorkommnis ist die selten beobachtete Embolie von Lungenarterienästen durch Echinococcusblasen aus der Leber oder dem Herzen (Chiari⁴⁴, Orth).

Bei der durch die Verlegung der Lymphgefäße des Scrotum, der Extremitäten oder anderer Körperteile durch *Filaria Bancrofti* verursachten

chronischen Lymphstauung und Bindegewebswucherung (Elephantiasis), der Verlegung der Lymphbahnen des Beckens und der großen abführenden Stämme des Thorax dürften noch spezifische Wirkungen mitspielen. (S. u.)

2. Toxische Wirkungen. Wichtiger als die mechanischen Wirkungen, aber nicht immer von ihnen scharf zu trennen sind die Giftwirkungen, die wohl den meisten Parasiten zuzuschreiben sind, wenn sie auch noch bei weitem nicht hinreichend genau bekannt sind. Viele Gelegenheitsparasiten führen beim Blutsaugen ein giftig wirkendes Sekret aus den Speicheldrüsen in die Haut ein, wodurch leichte Entzündungserscheinungen, Quaddelbildung und Hautjucken entstehen (*Pulex irritans*, *Culex*- und *Anopheles*-Arten, *Pediculus capitis*, *vestimenti*, *Phthirus pubis*, *Cimex lectularius* u. a.). In ähnlicher Weise wirken die gelegentlich am Menschen parasitierenden Milben und Zeckenarten, besonders exotische Formen (*Argas persicus*).

Besondere Aufmerksamkeit haben seit geraumer Zeit die durch die Anwesenheit von *Bothriocephalus* hervorgerufenen anämischen Zustände erregt, die mit Wahrscheinlichkeit durch eine toxische Einwirkung auf das Blut erklärt werden. F. A. Hoffmann⁴⁵⁾ berichtete schon 1885 über schwere, ganz dem Bilde der perniziösen Anämie entsprechende Erkrankungen, die durch Abtreibung eines breiten Bandwurms wie mit einem Schlage beseitigt wurden, während in anderen Fällen die Anwesenheit des Parasiten keine erheblichen Störungen verursachte. Ziemlich gleichzeitig haben auch Runeberg⁴⁶⁾ und Reyher⁴⁷⁾ eine größere Zahl von schweren Anämien beobachtet, als deren Ursache sich *Bothriocephalus* herausstellte. (Unter 19 Fällen von Runeberg nicht weniger als 12 mal.) Wurden anfangs diese Mitteilungen mit einigem Mißtrauen bezüglich der ätiologischen Bedeutung der Parasiten aufgenommen, so mehrten sich die bestätigenden Beobachtungen in den Verbreitungsgebieten des *Bothriocephalus*, so daß Schaumann⁴⁸⁾ 1894 bereits 72, S. Askanazy⁴⁹⁾ 155 Fälle zusammenstellen konnte. Babes⁵⁰⁾ konstatierte das Vorkommen des gleichen Krankheitsbildes in Rumänien. Die Blutveränderung entsprach vollständig der perniziösen Anämie; S. A'skanazy beobachtete ebenso wie Schaumann das Auftreten zahlreicher Megaloblasten im Blute.

Schaumann und Tallquist⁵¹⁾ suchten die Natur des fraglichen Giftes experimentell zu bestimmen, indem sie Hunden teils Stücke von *Bothriocephalus* per os, teils Extrakte subkutan beibrachten, wobei sie ebenfalls eine starke Verminderung der roten Blutkörperchen erzielten. Auch durch Vermischung des Extraktes mit Blut im Reagenzglas wurde Hämolyse erhalten, doch nicht regelmäßig und nicht bei Kaninchenblut. Die hämolytischen Eigenschaften scheinen demnach nicht in gleicher Weise vorhanden zu sein, wodurch sich vielleicht die große Verschiedenheit der Folgezustände beim Menschen erklären ließe. Die Annahme, daß nur die abgestorbenen und zersetzten Teile des Bandwurms die toxischen Erscheinungen hervorrufen sollten (Schapiro⁵²⁾ Dehio), scheint nicht begründet zu sein, da in einer Anzahl von Fällen die schweren Symptome längere Zeit bestanden hatten und nach Abtreibung gut erhaltener *Bothriocephalus* sofort schwanden. Andererseits fehlte es nicht an Beobachtungen, in denen auch nach erfolgter Abtreibung die Anämie fortbestand und zum Tode führte (Lichtheim⁵³⁾, F. Müller⁵⁴⁾), was noch nicht gegen die ätiologische Bedeutung der Parasiten sprechen würde. In dem Falle des letzteren war die Kranke durch die Anämie so

geschwächt, daß sie nach der Abtreibungskur durch Extr. Filicis starb. S. Askanazy hebt die auffallende Tatsache hervor, daß nach einem nachweislich langjährigen Vorhandensein der Parasiten (über 20 Jahre, in dem eigenen Falle sogar 43 Jahre!) die Symptome der schweren Anämie oft erst spät — seit 2 Jahren oder erst seit 1—4 Monaten — aufgetreten waren.

Dieser Umstand läßt sich nur so verstehen, daß zu der Gegenwart der Parasiten etwas Neues hinzukommen muß, was die allgemeine Erkrankung veranlaßt; vielleicht eine Schädigung der Darmschleimhaut, wodurch die Resorption toxischer Substanzen erst ermöglicht wird. Um einfache Blutverluste handelt es sich nicht, da solche tatsächlich fehlen. Immerhin ist die Möglichkeit nicht ganz ausgeschlossen, daß es sich überhaupt nicht um Resorption spezifischer *Bothriocephalus*-Toxine handelt, sondern um eine Autointoxikation vom Darm aus, die erst sekundär durch Veränderung der Darmwand oder des Inhaltes infolge der Anwesenheit der Parasiten hervorgerufen wird. Nach einer verbreiteten Anschauung wird auch die nicht parasitäre perniciöse Anämie durch eine derartige Autointoxikation vom Verdauungskanal aus hervorgerufen.

Ob auch den Tänen (*T. saginata* u. *T. solium*) ähnliche Wirkungen zuzuschreiben sind, ist zweifelhaft; anämische Zustände kommen auch bei deren Anwesenheit vor, doch kommt hier wohl nur eine länger dauernde Ernährungsstörung durch das Vorhandensein der Parasiten oder ein zufälliges Zusammentreffen mit anderen Erkrankungen in Frage.

Die Blasenwürmer (*Cysticerken* und *Echinokokken*), ganz besonders die abgestorbenen *Cysticercus*-Blasen scheinen giftig auf ihre Umgebung zu wirken und dadurch sowohl entzündliche Veränderungen als Gewebswucherungen hervorzurufen. Während die noch lebenden *Cysticercus*-Blasen des Gehirns nur mit einer zarten Bindegewebshülle umgeben sind, werden die abgestorbenen von einer dicken und festen Kapsel umschlossen. Bereits erwähnt wurden die Ependym-Wucherungen an der Innenfläche der Gehirnventrikel in der Umgebung der degenerierten *Cysticercus*-Blasen, die sehr wahrscheinlich nicht nur durch die mechanische Wirkung zu erklären sind. Noch mehr gilt dies von den chronisch entzündlichen Verdickungen der weichen Häute an der Hirnbasis bei *Cysticercus racemosus*, die eine große Ähnlichkeit mit chronisch syphilitischen Veränderungen haben (M. Askanazy⁵⁵) Rosenblath^{55a}); die Arterienwände verdicken sich da, wo die Blasen mit ihnen in Verbindung treten, das Lumen kann sich durch Thromben verschließen, endlich kann totale Nekrose der Wand eintreten (Marchand^{30b}). Auch die Nervenscheiden werden mit Rundzellen infiltriert.

Die Innenfläche älterer *Echinococcus*-Säcke, die mit degenerierten Blasen gefüllt sind, wird oft mit einer dicken gelben käseähnlichen Masse ausgekleidet, dem Produkt einer entzündlichen Infiltration, das eine große Mächtigkeit erreichen kann. Durch Zerfall dieser Masse kann auch ohne sonstige Eitererreger Eröffnung von Kanälen, Durchbruch der Cyste eintreten. Auch der unveränderten in die Bauchhöhle hineingelangten *Echinococcus*-Flüssigkeit wurden giftige Wirkungen zugeschrieben, doch nach neueren Versuchen von Riemann^{21b}) und Joest⁵⁶) mit Unrecht.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß auch viele Nematoden durch Absonderung toxischer Substanzen schädlich wirken.

Die Ascariden sollen bei manchen Personen mit empfindlicher Haut bei Berührung Juckreiz und andere unangenehme Empfindungen hervorrufen.

Besonders *Ankylostoma duodenale* ist durch eine giftig wirkende Absonderung ausgezeichnet. Die schweren, selbst tödlichen Anämien, die dieser Parasit hervorruft, die teils als tropische Chlorose, teils als Bergmannsanämie (A. des mineurs), Ziegelbrenneranämie bekannt sind, werden, wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, weniger durch direkte Blutverluste, als vielmehr dadurch hervorgerufen, daß an den Bißstellen in einem größeren Umfang ein Blutaustritt in die Schleimhaut erfolgt, der wahrscheinlich durch eine die Gerinnung des Blutes hemmende, nicht hämolytische Substanz bedingt wird (Loeb u. Smith⁵⁸) bei *Ankylost. caninum*). Auch die allgemeinen Krankheitserscheinungen der Ankylostomiasis, die noch vor dem Auftreten der Anämie beobachtet werden (z. B. von Loos an sich selbst), deuten auf eine Resorption giftiger Substanzen; diese erklärt auch die schweren, z. T. schnell zum Tode führenden Folgen der künstlichen Infektion bei Hunden und den Zerfall roter Blutkörperchen. Bei gewissen besonders malign verlaufenden Fällen wird eine Mischinfektion mit Bakterien angenommen, so in einem neueren Beispiel von Sabrazès⁵⁷).

Auch die Einwanderung der jungen *Ankylostomalarven* durch die Haut soll von einem starken Juckreiz begleitet sein, der wohl nicht bloß auf der mechanischen Wirkung beruht (etwas ähnliches dürfte bei den *Oxyuren* der Fall sein).

Bekanntlich wird auch in den Pharynxdrüsen des Blutegels eine die Gerinnung des Blutes verhindernde Absonderung gebildet, die eine Nachblutung begünstigt (Haycraft⁵⁹), Franz⁶⁰). Bei *Limnatis* und *Haementeria* werden schwere, selbst tödliche Vergiftungserscheinungen beobachtet (s. Loos^{13a}).

Die lokalen **Entzündungserscheinungen** (Abszedierungen), die durch *Filaria medinensis* beim Austritt der Eier aus dem Körper des Muttertieres im Unterhautgewebe entstehen, sind nach Blanchard ebenfalls auf giftige Wirkungen der Körperflüssigkeit zurückzuführen (nach andern auf Bakterieninfektion), wie auch die schweren Folgezustände der Anwesenheit anderer Filarien im Bindegewebe und den Lymphgefäßen schwerlich allein der mechanischen Wirkung zuzuschreiben sind.

Auch der ausgedehnte Zerfall der Muskelfasern nach der Einwanderung der jungen Muskeltrichinen, die starke Vermehrung und Vergrößerung der Muskelkerne und des Protoplasma in der Umgebung der sich einkapselnden Trichinen läßt sich kaum durch die rein mechanische Wirkung erklären.

Für eine intensive toxische Einwirkung mit der Produktion reichlicher Zerfallsstoffe spricht auch die schwere fieberhafte Allgemeinerkrankung, vielleicht auch die auffällige Vermehrung der eosinophilen Zellen (Brown⁶¹), Schleip⁶²), die übrigens eine Begleiterscheinung vieler Parasiten (*Ankylostomen*, *Filarien*, *Oxyuren*) ist (s. die Zusammenstellungen von Walker Hall, K. Meyer, Hertzell⁶³).

Bei den protozoischen Formen der tierischen Parasiten, die mehr oder weniger schwere Allgemeininfektionen hervorrufen, in erster Linie den Blutparasiten (*Malaria-Plasmodien*, *Trypanosomen*, *Leishmansche Körperchen*, *Piroplasmen*) steht die vorwiegend toxische Wirkung im Vordergrund (s. darüber das Kapitel Infektion). Dasselbe gilt von den Dysenterie-Amöben, deren ätiologische Bedeutung für die zum Unterschied von der bacillären Ruhr als Amöbendysenterie bekannte Form der tropischen Dysenterie außer Zweifel gestellt ist.

Bei dem ersten Nachweis von massenhaften Amöben in den Darmentleerungen eines Falles von schwerer Enteritis durch Lösch⁶⁴) in St. Petersburg scheint es sich nicht um Dysenterieamöben, sondern um die auch bei Gesunden, oder in diarrhoischen Entleerungen häufig vorkommende *Amoeba (Entamoeba) coli* gehandelt zu haben. R. Koch⁶⁵) fand zuerst bei Fällen von Dysenterie in Ägypten Amöben in der erkrankten Darmwand; daran schlossen sich die Untersuchungen von Kartulis⁶⁶) in Ägypten, von Councilman und Lafleur⁶⁷) in Nordamerika, von Kruse und Pasquale⁶⁸) (Ägypten), von Quincke und Roos⁶⁹) u. andern. Die Entwicklung der Dysenterieamöben (*Entamoeba histolytica dysenteriae*) wurde am genauesten durch F. Schaudinn⁷⁰) verfolgt, dem auch die Infektion von Katzen mit den von ihm entdeckten Dauerformen (Sporen) der Amöben gelang. S. auch die neuen Darstellungen von Kartulis⁷¹) und Dopfer⁷²).

Die Dysenterieamöben rufen bei ihrer Anhäufung im Gewebe der Darm-schleimhaut ausgedehnte Nekrose mit Zerfall und starker entzündlicher Reaktion, besonders in der Submucosa hervor, und haben die gleiche Wirkung auch in der Leber nach ihrer Verschleppung durch die Zirkulation zur Folge. In neuerer Zeit sind ähnliche Abszesse nach Dysenterie auch im Gehirn nachgewiesen worden (Kartulis⁷³), Legrand⁷⁴)). Nekrose und Eiterung (Abszeßbildung) entsteht oft ohne Mitwirkung anderer Mikroorganismen, doch konnte Legrand in einer Reihe von Fällen keine Amöben, wohl aber anaeröbe Bakterien nachweisen. Ob *Balantidium toxice* (Entzündung und Nekrose erregende) Eigenschaften besitzt, ist lange fraglich gewesen; die Untersuchung neuerer, besonders in Rußland vorgekommener Fälle hat indes zweifellos das Eindringen der Infusorien in die tieferen Schichten der Schleimhaut und die Submucosa, auch mit Bildung von Ulcerationen ergeben (Solowiew, Klimenko⁷⁵)), so daß man in solchen Fällen von einer förmlichen *Balantidiumdysenterie* (Dopfer⁷⁶)) sprechen kann. Von den Trichomonaden und anderen in Hohlorganen lebenden Flagellaten ist nichts derartiges bekannt; es scheint, daß sie meist nur als Saprozoen zu betrachten sind. Die bekannteste und wohl auch am meisten verbreitete Form, *Trichomonas vaginalis*, die oft in großen Mengen bei dem gewöhnlichen blanden Fluor auftritt, lebt in dem an abgestoßenen Epithelzellen reichen Sekret; auch die gelegentlich in der männlichen Harnröhre angesiedelten Trichomonaden hatten keine nachweisbare Schädigung zur Folge (Marchand, Miura, Dock⁷⁷)). Die im Darm bei diarrhoischen Entleerungen zuweilen in großer Zahl gefundenen Flagellaten (*Tr. hominis*, *Megastoma* und *Cercomonas*) scheinen dagegen eine gewisse Bedeutung als Krankheitserreger zu haben; wenigstens hörten die diarrhoischen Zustände nach ihrer Beseitigung auf. (Roos⁷⁸), Janowski⁷⁹). Die im Magen bei Krebs, in den Lungen bei Gangrän gefundenen Flagellaten sind ätiologisch ohne Bedeutung.

Gewebswucherungen. Eine wichtige Frage, die mit der toxischen Wirkung der Parasiten zusammenhängt, betrifft die durch diese veranlaßten Wucherungsprozesse im Gewebe, die in gewissen Fällen einen geschwulstartigen Charakter annehmen können. Daß chronisch entzündliche Wucherungen, Bindegewebs- und Ependymverdickung diese Ursache haben können, wurde bereits oben erwähnt. Indes können auch ansehnliche epitheliale Wucherungen durch die Anwesenheit von Parasiten erzeugt werden. Dahin gehören in erster Linie die bei Kaninchen so häufig vorkommenden papillären Wucherungen der Gallengänge bei Invasion der Zylinderepithelien durch *Coccidium oviforme*. Die Wucherung des Epithels zieht die des Bindegewebes nach sich; ferner die zuweilen sehr umfangreichen chronisch entzündlichen papillären Wucherungen der Blasen- und Dickdarmschleimhaut durch *Schistosomum*

haematobium (Bilharziosis, Loos, Létulle, Dopter⁷⁶). Auch sie können sehr beträchtliche Epithelwucherungen bilden, die als Epitheliome bezeichnet werden können (Albarran u. Bernard⁸⁰).

Merkwürdigerweise sind von M. Askanazy⁴³) auch in der menschlichen Leber und in den großen Gallengängen bei Anwesenheit von *Opisthorchis felinus* in zwei Fällen Carcinome beobachtet worden. Die Frage, ob die maligne Epithelwucherung direkt durch diese Parasiten hervorgerufen war, oder erst sekundär sich an die chronisch-entzündlichen Veränderungen und die anfangs gutartigen Epithelwucherungen, wie sie in den Gallengängen durch Anwesenheit von Distomen gewöhnlich entstehen, angeschlossen hatte, darf wohl sicher in letzterem Sinne entschieden werden.

Die Frage der parasitären Entstehung der malignen Neubildungen, besonders der Carcinome, kann an dieser Stelle nicht ausführlich erörtert werden. Von vielen Seiten werden die in verschiedenen krebsigen Geschwülsten vorkommenden Zelleinschlüsse (Plimmersche Körperchen, Vogelaugen-ähnliche Körperchen v. Leydens u. a.) als Protozoen (Sporozoen) gedeutet, während sie von anderen den Blastomyceten zugerechnet werden. Ihre parasitäre Natur ist jedoch keineswegs erwiesen, ihre ätiologische Bedeutung mehr als unwahrscheinlich.

In der älteren klinischen Helminthologie spielen **nervöse Störungen** infolge der Anwesenheit von Parasiten im Verdauungstractus, namentlich bei Kindern, eine große Rolle, während man sich in neuerer Zeit im allgemeinen skeptischer verhält und sogar den Zusammenhang solcher Störungen, besonders eklamptischer Anfälle, mit Parasiten oft ganz in Abrede gestellt hat. Wenn auch die Häufigkeit solcher durch Eingeweidewürmer angeblich hervorgerufenen Reflexkrämpfe zweifellos stark übertrieben worden ist, gibt es doch eine Anzahl solcher Fälle, die kaum eine andere Deutung zulassen (Mosler und Peiper⁸), Blanchard⁷). Es ist auch kein rechter Grund ersichtlich, warum lokale Reize, wie sie durch Parasiten entstehen, nicht in ähnlicher Weise schwere Reflexwirkungen hervorrufen können, wie andere, auf einfachen Störungen der Magen- und Darmverdauung beruhende (s. Soltmann⁸¹). Nervöse Störungen verschiedener Art (Krämpfe u. a.) werden sowohl Ascariden, als Trichocephalen und Oxyuren zugeschrieben. In einer Reihe von Fällen wurden diese Zustände durch anthelminthische Kuren überraschend schnell beseitigt. Jedenfalls ist ihre Entstehungsweise nicht hinreichend aufgeklärt.

Bei dem starken Juckreiz der Oxyuren könnte man am ehesten an eine Reflexwirkung denken; bei Ascariden dürften toxische Wirkungen in Frage kommen.

Literatur.

- 1) M. Braun, Die tierischen Parasiten des Menschen. 3. Aufl. Würzburg 1903
- 2) O. v. Linstow, Compendium der Helminthologie. Hannover 1878.
- 3) Fr. Küchenmeister, Die in und an dem Körper des lebenden Menschen vorkommenden Parasiten. Leipzig 1855.
- 4) — u. Zürn, Die Parasiten des Menschen. (2. Aufl.) Leipzig.
- 5) C. Davaine, Traité des Entozoaires et des maladies vermineuses. 2ième éd. Paris 1877.
- 6) R. Leuckart, Die Parasiten des Menschen und die von ihnen herrührenden Krankheiten. Leipzig-Heidelberg. 2. Aufl. I, 1. 1878—1886; 2. (fortgesetzt von Brandes) 1886—1901.

- 7) **R. Blanchard**, Parasites animaux in **Bouchard**, Traité de Pathologie générale, T. II. p. 649. Paris 1896.
- 7a) **A. Hirsch**, Handbuch der historisch-geograph. Pathologie. 2. Aufl. 2. Tl. Stuttgart 1883. S. 195.
- 8) **F. Mosler** u. **E. Peiper**, Tierische Parasiten. **Nothnagel**, Spez. Pathol. u. Therapie. VI. 1894.
- 9) **A. Heller**, Invasionskrankheiten in **Ziemssens** Handb. d. spez. Path. u. Therapie. III, 333.
- 10) **M. Askanazy**, Verhandlgn. d. d. patholog. Gesellsch. 1900. III, 72. Zentralbl. f. Bakteriolog. u. Paras. 1900. XXVIII, 491.
- 11) **A. Loos** in **Mense**, Handbuch der Tropenkrankheiten. 1905. I, 103.
- 12) **M. Askanazy**, Arch. f. path. Anat. 1895. CXLI, 42.
- 13) **A. Loos**, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenkde. XXIV, 441, 443; daselbst 1901. XXIX, 733; 1903. XXXIII, 330. (Originale) Nr. 5.
- 14) **Fr. Schaudinn**, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 50. S. 1848.
- 15) **H. Bruns** u. **W. Müller**, Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 35. S. 1484.
- 16) **H. Goldmann**, Wiener med. Wochenschr. 1905. Nr. 2.
- 17) **P. Manson**, Tropical diseases. London 1903. p. 545.
- 18) **R. Ross**, Brit. med. Journal 1897. II, 1786.
- 19) **D. Bruce**, Brit. med. Journal 1903. 21. Nov.
- 20) **Marchand** u. **Ledingham**, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. XLVII, 1904.
- 20a) **Rob. Koch**, Über afrikanischen Recurrens. Berl. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 7.
- 20b) **Tidwell**, Brit. med. Journ. 1903. 27. Jan. — **Thompson, Ashburton**, The Lancet, 1903. 17. Oct.
- 21) **E. Peiper**, Fliegenlarven als gelegentliche Parasiten des Menschen. Berlin 1900.
- 21a) **Jacobsohn**, Monatsschr. f. Psychiatrie und Nervenkrankh. 1907. XXI.
- 21b) **O. Madelung**, Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Med. u. Chir. 1904. XIII.
- 22) **H. Riemann**, Beiträge zur klin. Chir. XXIV, 187.
- 22) **F. Katsurada**, Schistosomum japonicum, Annotationes zoolog. Japonenses. 1904. V. **Yamagiva**, Virchows Arch. CXIX, 447.
- 22) **Taniguchi**, Arch. f. Psych. XXXVIII.
- 22a) **R. Leuckart**, Untersuchungen über Trichina spiralis. 1. Aufl. 1860.
- 23) **R. Hertwig**, Münch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 21.
- 24) **J. J. Graham**, Arch. f. mikr. Anat. 1897. L, 219.
- 25) **Finger**, Arch. f. path. Anat. 1894. CXXXVII, 376.
- 25a) **G. Tusini**, Sopre un caso di varicocele linfatico. Pisa 1905.
- 26) **R. Leiper**, Brit. med. Journ. 19. Jan. 1907. S. 129.
- 27) **Fr. Plehn** zit. nach **Loos**, l. c.
- 27a) **O. zur Strassen**, Verhandlungen d. deutschen zoolog. Gesellsch. 1907. S. 110.
- 28) **R. Virchow**, Archiv f. path. Anat. 1860. XVIII, 528.
- 29) **Zenker**, Über Cysticercus racemosus des Gehirns. Festschrift f. **Henle**. 1882.
- 30) **F. Marchand**, a) Archiv f. path. Anat. 1879. LXXV, 104. Breslauer ärztl. Zeitschr. 1881. Nr. 5. — b) Über Gehirncysticerken. Volkmanns klin. Vorträge. Nr. 371. 1904.
- 31) **G. Hauser**, Festschrift d. Universit. Erlangen f. Prinzregent Luitpold. Erlangen-Leipzig. 1901.
- 32) **R. Virchow**, Berl. klin. Wochenschr. 1883. — **C. Abée**, Archiv f. pathol. Anat. 1899. CLI.
- 32a) **Brentano** u. **Benda**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1899. LII.
- 33) **M. Askanazy**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1896. LVII, 104.
- 33a) **N. Ossipow**, Beitr. z. pathol. Anat. 1903. XXXIV.
- 34) **Henneberg**, Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurologie. Ergänzungsheft. 1906.
- 35) **M. Versé**, Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 11.
- 36) **Lutz** nach **Mosler-Peiper** S. 203.
- 37) **Kolb**, Zentralbl. f. Bakter. u. Paras. 1902. XXXI, Nr. 6.
- 38) **Langerhans**, Verhandl. d. deutschen path. Gesellsch. III, 82.
- 39) **Saltykoff**, Zeitschrift f. Heilkde. 1900. XXI, 10.
- 40) **A. Stieda**, Zentralbl. f. Bakt.- u. Parasitenkde. 1900. XXVIII. Nr. 14. 15.
- 40) **Nauwerck**, Verhandl. d. deutschen pathol. Gesellsch. III, 81.
- 41) **E. Bostroem**, Deutsches Archiv f. klin. Med. XXXIII, 557.

- 42) **Aschoff**, Arch. f. path. Anat. 1892. **CXXX**, 493.
- 43) **M. Askanazy**, Verhandlgn. d. deutschen path. Gesellsch. 1900. **III**, 72. **Winogradoff** nach **Braun**. **I**, 157.
- 44) **H. Chiari**, Verhandlgn d. deutschen path. Gesellsch. 1905. S. 27.
- 45) **F. A. Hoffmann**, Vorlesungen über allg. Therapie. 1. Aufl. 1885. 4. Aufl. 1895. S. 15.
- 46) **Runeberg**, Tageblatt d. 59. Versammlg. deutscher Naturf. u. Ärzte. Berlin 1886; Deutsches Arch. f. klin. Med. 1887. **XLI**, 304.
- 47) **G. Reyher**, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1885. **XXXIX**, 91.
- 48) **O. Schaumann**, Zur Kenntnis der Bothriocephalusanämie. Berlin 1894.
- 49) **S. Askanazy**, Zeitschr. f. klin. Med. 1895. **XXVII**, 472.
- 50) **Babes**, Arch. f. path. Anat. 1895. **CXLI**, 204.
- 51) **O. Schaumann** u. **F. W. Tallquist**, Deutsche med. Wochenschr. 1889. Nr. 20. S. 312.
- 52) **H. Schapiro**, Zeitschr. f. klin. Med. 1888. **XIII**, 416.
- 53) **Lichtheim**, Verhandlgn. d. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1877. S. 86.
- 54) **Fr. Müller**, Charitéannalen. 1889. Jahrg. **XIV**.
- 55) **M. Askanazy**, Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 24.
- 55a) **W. Rosenblath**, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkde. 1902. **XXII**, 346.
- 56) **Joest**, Zeitschr. f. Infektions- etc. Krankheiten der Haustiere. 1907. **II**, 1.
- 57) **Sabrazès**, Arch. de méd. expér. 1907. S. 85.
- 58) **L. Loeb** u. **A. J. Smith**, Zentralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde. 1904. **XXXII**, 93.
- 59) **Haycraft**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1884. **XVIII**, 207.
- 60) **Franz**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1903. **XLVII**, 342.
- 61) **F. R. Brown**, Journ. of exper. med. 1898. **III**, 315.
- 62) **K. Schleich**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904. **LXXX**.
- 63) **Walker Hall**, Zentralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde. 1904. **XXXV**, 145.
K. Meyer, Klinische Bedeutung der Eosinophilie. Berlin 1905.
Hertzell, Klinische Bedeutung der Eosinophilie. Diss. Leipzig 1907.
- 64) **F. Lösch**, Archiv. f. pathol. Anat. 1875. **LXV**, 195.
- 65) **R. Koch**, Arbeiten des Reichsgesundheitsamtes. 1887. **III**.
- 66) **Kartulis**, Archiv f. pathol. Anat. 1885 **CV** und 1889 **CXVIII**.
- 67) **W. F. Councilman** u. **H. A. Lafleur**, Johns Hopkins Hosp. Reports. 1891. **II**, 395.
- 68) **Kruse** u. **Pasquale**, Zeitschr. f. Hygiene. 1894. **XVI**.
- 69) **Quincke** u. **Roos**, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1894. **XXXIII**.
- 70) **Schaudinn**, Arb. d. k. Gesundheitsamtes. 1903. **XIX**, 3.
- 71) **Kartulis** in **Kolle-Wassermann**, Handbuch, Ergänzungsbd. 1907. **I**, 347.
- 72) **M. Ch. Dopter**, Archives de méd. expér. 1907. **XIX**, 505.
- 73) **Kartulis**, Zentralbl. f. Bakteriologie. 1904. **XXXVII**.
- 74) **H. Legrand** u. **Axisa**, Deutsche med. Wochenschr. 1905. S. 1959.
- 75) **W. Klimentko**, Ziegler's Beiträge zur path. Anat. 1903. **XXXIII**, 281.
- 76) **M. Ch. Dopter**, Archives de méd. expér. 1907. **XIX**, 587.
- 77) **F. Marchand**, Zentralbl. f. Bakteriologie u. Paras. 1894. **XV**. Nr. 14/20.
K. Miura, daselbst **XVI**, Nr. 2. 1894. **G. Dock**, Amer. Journ. of med. science. 1896. Jan.
- 78) **E. Roos**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1893. **LI**, 505.
- 79) **Janowski**, Zeitschr. f. klin. Med. 1897. **XXXI**, 442.
- 80) **J. Albarran** et **L. Bernard**, Archives de méd. exp. **IX**, 1096.
- 81) **O. Soltmann**, Die funktionellen Nervenkrankheiten in **Gerhard**, Handbuch d. Kinderkrankheiten. 1880. **V**, 1. 33.

Allgemeine Ätiologie

II. Abteilung

Die inneren Krankheitsursachen

Kapitel VII.

Die Lehre von den Krankheitsanlagen (angeborene und erworbene Dispositionen, Erbllichkeit).

Von Paul v. Baumgarten in Tübingen.

Einleitung.

„Man kann mit gutem Grunde setzen, daß die Anordnung und Einrichtung der Weltgebäude mit dem Vorrat des erschaffenen Naturstoffes in einer Folge der Zeit nach und nach geschehe“, sagt der große Königsberger Philosoph¹⁾, mit dessen Auffassung von der Natur und der in ihr waltenden Kräfte sich in Übereinstimmung zu befinden, neuere Naturforscher gern hervorheben. „Auf unwidersprechliche Gründe“, „hofft er“, „eine sichere Überzeugung zu gründen, daß die Welt eine mechanische Entwicklung aus den allgemeinen Naturgesetzen zum Ursprung ihrer Verfassung erkenne“²⁾. So hält er es denn auch nicht für vermessen, zu sagen: Gebt mir Materie, ich will eine Welt daraus bauen, d. h. ich will euch zeigen, wie eine Welt daraus entstehen soll³⁾. Und er zeigte uns in seiner berühmten „Naturgeschichte des Himmels“ die Entstehung des Weltgebäudes aus dem chaotischen Wirbel der materiellen Körper auf Grund der in ihnen liegenden Kräfte. Wenngleich er dann den genetischen Zusammenhang dieses von ihm konstruierten Weltgebäudes mit der auf der Erde entstandenen organischen Welt zu verfolgen und diese in gleicher Weise aus den gegebenen Stoffen nach bekannten physikalisch-mechanischen Kräften darzustellen als „unausführbar“ nicht versucht, so erklärt er doch⁴⁾, daß „das Befugnis, auf eine bloß mechanische Erklärung aller Naturprodukte auszugehen, ganz unbeschränkt ist“, und verhält sich nicht abweisend zu der Auffassung, daß „aus der rohen Materie, aus welcher und ihren Kräften nach mechanischen Gesetzen (gleich denen, danach sie in Kristallerzeugungen wirkt) die ganze Technik der Natur, die uns in organisierten Wesen so unbegreiflich ist, daß wir uns dazu ein anderes Prinzip zu denken genötigt glauben, abzustammen scheint“⁵⁾. Indessen verfolgt er diesen Gedanken nicht weiter und wendet sich der Erörterung „des letzten Zweckes der Natur als eines teleologischen Systems“ zu, welches seinen letzten Ursprung in dem Wesen hat, das Ursache aller Ursachen ist. „In die Naturwissenschaft aber scheint die Teleologie nicht zu gehören.“ „In der Tat ist auch für die Theorie der Natur, oder die mechanische Erklärung der Phänomene derselben durch ihre wirkenden Ursachen dadurch nichts gewonnen, daß man sie nach den Verhältnissen der Zwecke zueinander be-

trachtet. Die Aufstellung der Zwecke an ihren Produkten gibt über das Entstehen und die innere Möglichkeit dieser Formen gar keinen Aufschluß, worum es doch der theoretischen Naturwissenschaft eigentlich zu tun ist⁽⁶⁾.

Die gegenwärtige theoretische Naturwissenschaft überläßt denn auch die Erklärung der Natur und ihrer Erscheinungen aus einer Zweckursache den theologisch-philosophischen Untersuchungen, die sich mit der Substanz der Ursache aller Ursachen, so auch der Ursache der in unserer Welt wirkenden Ursachen beschäftigen; sie beschränkt sich, diese selbst — die den Wandel der Welt und ihre inneren Bewegungen in gesetzmäßiger Weise bewirkenden Kräfte zu ermitteln.

Die Gesetzmäßigkeit des Geschehens, die wir darin erkennen, ist aber nicht der Gehorsam gegen eine Macht, der sie sich zu fügen hätten; sondern die aus den Erscheinungen unserem Verstande gemäß abstrahierten Formeln über ihre Art und Weise und die Konstanz ihres Erscheinens sind die Gesetze, die wir der Natur geben. Die Kräfte der materiellen Welt, die Ursache der auch die Bewegungen einschließenden Veränderungen sind weder über den Körpern schwebende, sie gelegentlich ergreifende Mächte, noch aus ihrem Innern unaufhörlich hervorgehende Strahlungen oder in ihrem Innern tätige Strebungen. Sie sind die zum Ausdruck kommenden einmal gegebenen Beziehungen, in welche die Gesamtheit der aus Elementen zusammengesetzten Körper verflochten ist nach ihrer Eigenschaft als Raum erfüllende Massen und der Natur ihrer Elemente. Konstant ist zwar die Quantität der Elemente; sie sich verringern, verschwinden oder sich vermehren zu denken, ist dem menschlichen Geiste unmöglich. Konstant ist auch die Qualität, insofern, als ein Element, unter dieselben Bedingungen gesetzt, von welchen ausgehend es eine Reihe von Wanderungen begann, unverändert, ohne Erinnerungen davon in sich zu tragen, als dasselbe wieder erscheint. Aber innerhalb dieser Grenze sind die Elemente veränderlich. Es gehört zu ihrer Natur der Inbegriff der in ihnen liegenden Möglichkeiten zu Veränderungen, welche sie, ebenso wie sie sie bewirken, auch als Wirkungen von anderen erleiden müssen. In einem andern innerlichen Zustande befindet sich der H, wenn er sich mit O, als wenn er sich mit N verbindet, denn um sich mit O zu verbinden, muß er von diesem innerlich eine Wirkung erfahren und diese muß eine andere sein als die ist, welche er von dem anders gearteten N erleidet. Wie mit der Konstanz der Elemente verhält es sich auch mit der Konstanz der Kräfte. Die Summe der potentiellen und virtuellen Energie des Weltalls ist unveränderlich; aber wandelbar ist die Kraft, wenn die Spannkraft sich in lebendige Kraft umsetzt und umgekehrt, und mannigfach sind die Formen, in der die lebendige Kraft sich bewegt; wie verschieden auch die Leistungen, unter welchen die Resultate erscheinen, sie alle erfolgen doch aus den Beziehungen der Stoffe mit voller Notwendigkeit.

Die Schwierigkeit, aus der scheinbar toten Natur die Lebensbewegungen der organischen Welt sich deuten zu können, war der Grund, daß die Wissenschaft eine neue Kraft sich schuf: die Lebenskraft. Dem Tode der anorganischen Welt gab sie das Leben der organischen. Heute stellen wir das Leben der organischen Welt nicht mehr unter die Leitung einer spezifischen Lebenskraft. Die organische Welt ist uns heute die Welt der Zelle, an diese ist ihr Leben geknüpft. Wollen wir aber nicht die entthronte Lebenskraft nur unter einem neuen Namen, der Zellkraft, wieder in ihre

alten Rechte einsetzen, so werden wir diese nunmehr als die resultierende Energie der zu einer eigentümlichen Form vereinigten aufeinander wirkenden Atome und Moleküle definieren. Sie liefern das Material, aus dem sich die Zelle in ihrem Bestande erhält und neue Nachkommen sich erzieht, sind die Quelle der Kraft für ihre Leistungen nach innen und außen. Vermögen weder wir die Stoffe zur Vereinigung miteinander zur Bildung einer Zelle mit ihren Eigenschaften zu verknüpfen, noch auch die jetzige Natur anders als unter Benutzung einer bereits bestehenden Zelle — *omnis cellula e cellula* —, so brauchen wir für die Entstehung der ersten Zelle oder Zellen doch nicht eine besondere schöpferische Kraft in Anspruch zu nehmen. Es ist sehr wohl denkbar, daß in dem Entwicklungsgange der Welt unter nicht wiederherstellbaren, einer weit vergangenen Weltperiode angehörenden Bedingungen, sei es direkt, sei es durch Vermittelung nicht mehr vorhandener Übergangsformen, die elementaren Stoffe zu der in Zellenform und Zellenleben sich ausdrückenden Wirkungsweise ihrer Kräfte vereinigt worden sind. Selbst diejenigen, welche die Entstehung der Zelle nicht in den selbständigen Entwicklungsgang der Welt verlegen, sondern dem Eingreifen einer höheren Macht zuschreiben, erkennen doch an, daß den sie konstituierenden Elementen nicht eine neue, bisher ihnen fremde Eigenschaft hierdurch beigelegt, sondern nur eine ihnen selbst mögliche Leistungsfähigkeit zu entfalten Veranlassung gegeben sei. Sie lebt in ihnen und aus ihnen fort, hebt sich in ihren Erscheinungen von ihnen ab, aber erhebt sich nicht über sie hinaus. An die einmal entstandene Zelle knüpft sich durch Vermittlung unzählbarer ihr entstammender, in ununterbrochener Erbschaft sich folgender Generationen die heutige vielgestaltige organische Welt. Sie alle, die so mannigfaltigen organischen Wesen, blutsverwandt durch die gemeinschaftliche Abstammung von einem Ahnen (oder sei es auch einiger), weisen auch das Grundgepräge seiner Bildung auf. Aber verschieden konnten aus der einheitlichen Zelle in Ausgestaltung der körperlichen Form und Leistung die folgenden Nachkommen hervorgehen, weil die sie konstituierenden Elemente selbst den verschiedenen Einwirkungen von außen, d. h. den verschiedenen Bedingungen, zugänglich, auch innerhalb gewisser Grenzen im früher gedachten Sinne veränderlich sind. So können wir uns die phyletische Entwicklung der organischen Welt erklären, die dem in Weltperioden verlaufenden Wandel der äußeren Welt ebensowenig wie den in den verschiedenen Regionen unseres Weltkörpers obwaltenden Bedingungen sich entziehen konnte. Eine ausgedehnte Untersuchung ist den Wegen gefolgt, die die Natur zur Gewinnung dieses Erfolges eingeschlagen hat und einschlägt (Darwin). Ausgeschlossen ist nicht, daß auch bei gleichbleibenden Umständen aus der einmal angeregten Bewegung ein daraus langsam verlaufender Wandel der Konstellation der Elemente zur phyletischen Entwicklung führe; jede Stufe der Entwicklung aus dem Ablaufe der Bewegung mit Notwendigkeit der vorangegangenen folgend, wie die ihr folgende bedingend. Auf der Grundlage des Satzes: *omnis cellula e cellula* hat die Wissenschaft weitergebaut. Wenn aus der Zelle eine Zelle entsteht, so geschieht es, weil aus dem Kerne sich ein Kern bildet; denn der Kern bildet die Zelle, nicht die Zelle den Kern. Ist in der Geschlechtszelle, die Ovarium und Spermarium liefern, ein Kern mit der ihm eigentümlichen Eigenschaft, aus sich alle die verschiedenen Zellenkerne und Zellen hervorgehen zu lassen, so ist dieser Kern nicht von den Zellen dieser Organe gebildet, sondern die Zellen von einem ein solches „Keimplasma“ einschließenden Kerne. Und

wenn wir nun weiter nach dem Ursprunge dieses Kernes fragen, so ist der Antwort kaum zu entrinnen, daß der Kern, da er ein Zellenkern ist, aus einem ihm nach seiner Inhaltsfülle etwa gleichwertigen, und dieser aus einem früheren usw., hervorgegangen sein werde. Im wesentlichen ist darin die Kontinuität des Keimplasmas ausgesprochen.

Seit der Zeit jenes großen naturkundigen Philosophen ist die Naturforschung zu einer Kenntnis des Bildungsganges der organischen Natur gelangt, in welcher die Lehre von dem Zellenkerne mit dem Keimplasmainhalte einen bedeutenden Fortschritt bezeichnet. In dem Zellenkerne sind die anorganischen Stoffe mit ihren Kräften zu einem die organischen Lebenserscheinungen darbietenden Gebilde vereinigt. In ununterbrochener Erbfolge hat sich entwickelt und entwickelt sich weiter aus dem Kerne, und nur durch diese Erbfolge, die unendliche Zahl der organischen Individuen. Der Wandel und die Mannigfaltigkeit der anorganischen Natur, von der er ebenso notwendig eine Wirkung erfahren muß, wie er auf sie eine ausübt, ist die Ursache für die große Mannigfaltigkeit der Produkte, welche aus der in ihm fortschreitenden Bewegung hervorgehen. — Schien es jenem großen Manne nicht so vermessen zu sagen, gebt mir Materie, und ich will euch zeigen, wie eine Welt daraus entstehen soll (d. h. eine anorganische), so kann die heutige Naturwissenschaft sagen, gebt mir den Kern, und ich will euch zeigen, wie die organische Welt daraus entstehen soll.

Erblichkeit.

Aus der die Naturphilosophie Jahrhunderte lang beherrschenden Lehre des Aristoteles, in den Organismen gehe im Gegensatz zu den anorganischen Körpern die Idee des Ganzen den Teilen voran, hat die heutige Naturwissenschaft die Vorstellung, daß die Idee die Leiterin der Entwicklung sei, ausgeschieden und sich übereinstimmend zu der Ansicht bekannt: Potentiell ist die Keimmasse — genauer noch der Kern der Keimzelle des Keimes — das Ganze; das potentielle Ganze wird aber mit Notwendigkeit reell das Ganze durch die in dem selbst realen Inhalt des Keimes tätigen Kräfte seiner Teile. Insbesondere hat Weismann⁷⁾ diese Lehre durch seine umfassenden Studien näher begründet und ausgestaltet. Die für unsere Aufgabe wichtigsten Momente derselben mögen hier eine Stelle finden, ohne daß ich mir versagen möchte, einige Bemerkungen daran zu knüpfen. Der Kern einer Keimzelle ist selbst schon ein Organismus, ein Mikrokosmos durch seine Gliederung und seine Fähigkeit, sich selbst die zu seinem Bestande nötigen Mittel aus dem ihn umgebenden Material anzueignen, sie in die seinen verschiedenen Teilen gleichen Substanzen zu verarbeiten und sich auf diese Weise zu vermehren. Die Bausteine, aus denen dieses wohlgegliederte Ganze zusammengesetzt ist, sind die Biophoren (units, Herbert Spencer⁸⁾), „lebendige Moleküle“, in welchen Komplexe von Atomen durch „vitale Affinitäten“ einheitlich verbunden sind. Diese Biophoren sind weiter zu Gruppen vereinigt, sogenannten Determinanten, „Elementen der Keimsubstanz, von deren Anwesenheit im Keime das Auftreten und die spezifische Ausbildung eines bestimmten Teiles des Körpers bedingt wird“ (Weismann⁹⁾). In ihnen sind die Anlagen zu den späteren Zellen, Zellengruppen und Organen, den Determinaten, enthalten. Und schließlich fügen sich die Determinanten zusammen zu „Ideen, kleinen, aber doch noch sichtbaren Einheiten, von welchen jedes virtuell den ganzen Organismus repräsentiert, oder jedes alle Teile zu einem fertigen Tier

als Anlagen in sich enthält“ (Weismann¹⁰⁾). Wenn sich diese Lehre nach der eigenen Erklärung ihres so verdienstvollen Begründers auch an die der Vergessenheit anheimgefallene alte „Evolutionslehre“ (Charles Bonnet¹¹⁾) anschließt, und sie wieder zum Leben zu erwecken sucht, so besteht doch ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden darin, daß, während die eine im Keime ein mehr oder wenig deutliches Miniaturbild des späteren definitiven Körpers sieht, diese andere nur eine Anlage dazu vorgebildet findet, jene die Evolution nur als ein auf Ernährung beruhendes Wachstum betrachtet, diese die Entwicklung als eine Umwandlung. In dieser Anerkennung der Umwandlung, einer Grundidee der Epigenesis-Theorie, bekennt sich der Wiedererwecker der Evolutionstheorie doch, wenn auch unausgesprochen, zur Epigenesis-Theorie; sind nach ihm doch die verschiedenen, die späteren Endgebilde repräsentierenden Einzelteile und die mit ihnen und durch sie entstandenen Architekturen des Keimes nur Anlagen, prädestinierende, nicht schon präformierte, den späteren identische Gebilde. Es kann in der Tat nur auf dem Wege fortschreitender Umwandlung, nicht auf dem des nur fortschreitenden Wachstums, die Anlage zu einem Definitivum werden. Sonst würde das Definitivum wieder nur die Anlage zu dem sein, was es hätte werden sollen, es würde nicht darüber hinauskommen, nur seine eigene Anlage zu sein. In einem kontinuierlichen Flusse des Wandels vollzieht sich die Entwicklung, indem in jedem Momente das, was geworden ist, ein anderes ist, als das, was es gewesen ist und zu einem anderen fortschreitet, bis es, von Stufe zu Stufe fortschreitend, zur definitiven Ausgestaltung gelangt. Angelegt ist das Definitivum in der eigentümlich organisierten Keimsubstanz nur insofern, als aus dieser mit Notwendigkeit nach physikalisch-chemischen Gesetzen jenes erfolgt. Nicht durch eine Zielstrebigkeit, oder einen spezifischen Trieb, einen Entwicklungstrieb veranlaßt, entsteht der Wandel; er ist eine notwendige Folge davon, daß aus der in der Differenz der Moleküle liegenden Möglichkeit aufeinander zu wirken, durch einen ihnen adäquaten Reiz aus dem Spannungszustand ein tatsächlicher Vorgang, eine Bewegung mit der ihr entsprechenden Umlagerung und Formenbildung wird. Die Stufe der Entwicklung, die ein Teil in jedem Momente des Wandels einmal erreicht hat, kann er nicht mehr zurückschreitend auf die vorige Stufe verlassen, weil er in sich jetzt nicht mehr die Bedingungen identisch mit denen findet, welche, um zu dieser letzteren gelangen zu können, notwendig vorausgesetzt werden müssen. Jeder veränderte innere Zustand der Moleküle, welcher in ihnen durch die gegenseitige Wirkung der Atomgruppen aufeinander, sowie ihre Stellung zueinander veranlaßt wird, ist die Ursache, daß wieder ein Neues aus ihnen hervorgeht. So schreitet die Entwicklung von dem Keime, einer Realität an sich, auf dem Wege der Umwandlung durch mannigfache Formen zu dem definitiven Körper, einer anderen ihr nicht gleichen Realität fort. Prädestiniert durch jene mag man diese nennen, wenn man darunter verstehen will, daß auch hier, wie bei jedem Naturvorgange, das Resultat bestimmt wird durch die Ursachen, und diese zeitlich der Folge vorhergehen; aber man entkleide diesen Begriff seiner mystischen Hülle, die er aus einer früheren Zeit mit herübergebracht hat, als ob der Keim anders woher den Auftrag erhalten habe und die Kraft, das einst zu werden, was er jetzt nicht ist. Ist nun der Keimkern der Ausgangspunkt, von dem aus das Individuum auf dem Wege des Wandels sich aus dem Potentiellen zu dem Realen entwickelt, so geschieht es in der Weise, daß in den verschiedenen, von dem Keimkern herstammenden

Kernen der Körperzellen die Vielseitigkeit der Bildungsmöglichkeiten verloren geht. Was er gesammelt in sich enthält, verteilt sich in seine Abkömmlinge, die somatischen Zellkerne, die dann ihre differente Bildungsenergie ausüben. (Wie etwa der Sonnenstrahl sich in leuchtende, wärmende und chemisch wirkende Strahlen auflöst.)

Die Quelle jener Kraft, heißt es, entspringe aus der „vitalen Affinität“ der die Biophoren zusammensetzenden Moleküle. Wir können mit unseren heutigen Hilfsmitteln die die organischen Moleküle zusammensetzenden Atomgruppen, wenn auch zusammenbringen, so doch nicht so miteinander zu gegenseitiger Wirkung aufeinander verflechten, daß daraus sogenannte Lebenserscheinungen hervorgehen, ja die Natur selbst ist heute an gewisse, aus Atomen zusammengesetzte, vor undenklichen Zeiten entstandene Apparate gebunden, um das zu leisten, was wir als ein wesentliches Charakteristicum des Lebens bezeichnen: daß sie erwerbend die anorganischen Elemente oder deren Verbindungen mit ihren physikalisch-chemischen Kräften zu ihrer eigenen Substanz umformen, so wachsen, sich teilen, sich erneuernd neue schaffen. Es ist aber kein Grund vorhanden, dieserhalb den Atomen noch eine besondere, nicht in ihnen selbst liegende, nicht eine nur aus ihrer eigentümlichen Verbindung hervorgehende Leistungsfähigkeit zuschreiben zu müssen. Das „Vitale“ ist nicht die Ursache, sondern eine Erscheinung der nach unveräußerlichen Gesetzen vor sich gehenden Wechselwirkung der Elemente aufeinander. Nur willkürlich trennen wir die anorganische Welt von der organischen durch Annahme prinzipiell verschiedener Wirkungsursachen. Als einheitlich verbunden werden wir richtiger sie uns denken. In der eigentümlichen Verknüpfung der Elemente zu lebenden Molekülen, Biophoren, Zellen, einst in den Äonen des Entwicklungsganges des Chaos entstanden, setzen seine Stoffe mit ihren Kräften ihre Arbeit nun weiter fort. Das Chaos, das man unter dem Bilde eines wirren Durcheinanders der Stoffe sich vorzustellen pflegt, war nicht zuerst ein solches, dessen sich eine höhere Macht annehmen mußte, um eine Ordnung in ihm zu schaffen, noch blieb es dem Zufalle überlassen, wie eine solche daraus sich herstelle. In ihm war bereits die Ordnung eines Entwicklungsganges, ein Werden, in welchem die Elemente aus ihren Beziehungen zueinander sich zueinander wandten und fanden und neue und wieder neue Verbindungen mit neuen und wieder neuen Leistungsfähigkeiten eingingen, und unter diesen die organische Welt. Ein legitimes Kind des Chaos lebt sie mit den Stoffen und Kräften, denen sie ihren Ursprung verdankt, weiter fort; in ihr setzt in Umbildungen und Neubildungen der Daseinsformen die Arbeit der Kräfte fort, die in der Kosmogonesis sich die Weltkörper erschufen. Die Naturforschung hat den Grundgedanken des großen Denkers und Weltweisen, den er uns in seiner „Kosmogonie“ geliefert, weiter entwickelt und die Scheidewand, welche die anorganische Welt von der organischen noch zu trennen schien, in seinem Geiste weiter denkend beseitigt. Kosmogonesis, Biogenese und Phylogenese sind Phasen in der Kontinuität des Werdeganges der Welt.

In der fortlaufenden Reihe der Generationen höherer Tiere entsteht jedes neue junge Wesen durch die von beiden Eltern gelieferten sich verbindenden Stoffe. Die natürlichste Erklärung für die Bildung des daraus entstehenden Kindes, in welchem sich die elterlichen Formen und Züge vereinigt wieder finden, schien die zu sein, daß diesen Stoffen auch minimale Teile der Organe,

welche den elterlichen Körper zusammensetzen, beigegeben seien, durch deren Verbindung dann der neue Körper entstehe. Wie dies geschehe, wie daraus zunächst ein Keim sich bilde, den man doch jedenfalls zunächst postulieren mußte, darüber machte man sich weiter keine Vorstellung. Aber daß das Kind auf jene Weise entstehe, darüber hat sich bereits Hippokrates¹²⁾ bestimmt ausgesprochen. So sagt er¹³⁾: „Beim Menschen geht der Samen, sowohl des Weibes, wie des Mannes“, durch deren Vereinigung ein neues Individuum entsteht, „vom gesamten Körper aus“, „wird vom gesamten Körper, und zwar von den festen Teilen sowohl, wie von den weichen, wie auch von dem gesamten Feuchten im Körper abgesondert“. Es geschieht dies infolge der von den Geschlechtsteilen aus während des Coitus über den ganzen Körper sich verbreitenden Erregung. Die Geschlechtsorgane liefern also nicht die Bildungselemente des neuen Keimes, sie veranlassen nur ihre Abstoßung von den gesamten Körperteilen, versammeln sie und führen sie zur Vereinigung. Der Samen ist zusammengesetzt aus direkten Abkömmlingen der väterlichen und mütterlichen Organe.

Zur Zeit der Herrschaft der Naturphilosophie, in der man den Zusammenhang der Naturerscheinungen nicht aus Beobachtung und Untersuchung, sondern aus dem reinen Denken, d. h. damals willkürlichen Annahmen, deuten zu können meinte, stellte man sich vor, daß die Eltern ein Rohmaterial lieferten, in welchem durch eine höhere Kraft ein Leben geweckt und die Entwicklung bestimmt werde.

Als dann aber später eine ernsthafte methodische Naturforschung mit ihren anatomischen und physiologischen Hilfsmitteln sich mit der Fortpflanzung beschäftigte, stellte man fest, daß, entgegen der alten Annahme, die Geschlechtsorgane nicht bloß Leitungsorgane seien, daß sie selbst, Ovarium und Spermarium, diejenigen Elemente enthalten, durch deren Aufeinanderwirken das neue Individuum innerhalb des Eikernes als Keim angelegt wird. Das mütterliche Ei, aus dem Ovarium gelöst, selbstverständlich als sein Produkt gedacht, als organisiert erkannt, wenn auch der Befruchtung bedürftig, enthielt aber doch allein die Keimsubstanz. Das so eingehende Studium der Entwicklung des neuen Individuums aus dem mütterlichen Eikern führte allmählich dahin, diesem auch die fast ausschließliche Bedeutung dafür beizulegen. Die Idee der Mutterschaft machte sich dadurch auch bei den Naturforschern so aufdringlich geltend, daß sie auch bei ihnen die gebietende Stellung gewann, die sie von jeher in dem ästhetischen Empfinden der gebildeten Welt eingenommen hat. Das Ei besitze bereits in seiner Substanz die das Junge bildende Kraft. Die Wirkung des in dem väterlichen Sperma allein bedeutsamen Spermatozoon, dessen Hinzutritt zu dem Ei nachgewiesen wurde, beschränke sich darauf, die in dem Ei, beziehungsweise Eikern, gebundenen Kräfte zu lösen. Der elektrische Funke bot eine annehmbare Analogie; die Parthenogenese, Fortpflanzung durch Knospung, Ablegen bei den Pflanzen unterstützte die Richtung, die Bedeutung der früher angenommenen befruchtenden Kraft des männlichen Teils zu Gunsten des mütterlichen aus sich selbst schaffenden Vermögens auf den Wert einer Anregung herabzudrücken. Und schließlich mußte auch der Begriff der Mutterschaft, der noch wie ein dunkler Schatten den Fortpflanzungsvorgang begleitete, aufgelöst werden in den einer allgemein der organisierten Substanz inhärierenden Eigenschaft, unter den nötigen äußeren Bedingungen, das Fortpflanzungsgeschäft zu besorgen. Die Sexualität verlor hiermit für die Möglichkeit des Fortbestandes der orga-

nischen Welt ihre Bedeutung; mit Asexualität war er gesichert. Aber gerade deshalb verlangt die sexuelle Scheidung, wo sie als eine für die Fortpflanzung der Art konstante und unabweisliche Einrichtung der Natur gefunden wird, das Zugeständnis, daß ihr noch eine besondere Bedeutung zukomme.

Bevor wir weiter darauf eingehen, wollen wir uns noch erst mit einer Frage beschäftigen, die damit im Zusammenhange, in diesen so wertvollen Untersuchungen über Fortpflanzung nicht beantwortet ist, und doch dringend einer Beantwortung bedarf. Ovarium und Spermarium sind die Bildungsstätten der Zellen, durch welche nicht nur die Fortsetzung eines Lebens überhaupt, was ja aus unserer Kenntnis der Zellen verständlich wäre, vermittelt wird, sondern insbesondere auch die des Lebens eines Erben der noch lebenden Erblasser nach ihrem Bilde in dem Keime vorbereitet wird. Woher schöpfen diese Zellen die Kraft, nicht nur sich selbst zu reproduzieren, sondern auch die Gesamtheit der differenten Zellen des elterlichen Körpers, d. h. die Anlage dazu? Sollten die betreffenden Geschlechtszellen deshalb die Eltern reproduzieren können, weil sie ein Produkt ihrer gesamten bildenden Tätigkeit seien — wie dieser Grund, sie seien ja von ihrem Fleisch und Bein, in unsere neuere Sprache übersetzt lauten würde — so ist das Produkt in seiner Leistungsfähigkeit doch nicht identisch mit seinen es produzierenden Faktoren; und wenn diese Ursache es zu solcher Leistung befähigen sollte, müßte sie alle übrigen Stellen des Körpers in gleicher Weise aussäen. Unter der Herrschaft der Lehre von der Differenzierung der Zellen und ihrer Arbeit mochte wohl die Ansicht vor einem nicht strengen Scrutinium einen gewissen Bestand haben, daß den Geschlechtsorganen die Aufgabe zugefallen sei, einen aliquoten Teil der den Körper bildenden Kraft der Gesamtheit der Zellen ableitend in sich aufzunehmen, um sie aus dem Zustande der Latenz, in welchem sie hier verharrt, unter gegebenen Bedingungen wirksam werden zu lassen. Solche und ähnliche, mit unserer Lehre von Stoff und Kraft nicht gut vereinbare, etwas mystisch angehauchte Vorstellungen konnten einen so klar denkenden Forscher wie Darwin nicht befriedigen, der in sein Entwicklungsstudium der organischen Welt auch die Frage einschloß, warum in den Erben die Erblasser, wieder erneut, sich wiederholen. Das Ganze des elterlichen Körpers, zusammengefaßt aus unendlich vielen kleinen Teilen, könne nur aus unendlich vielen diesen gleichen Teilen zusammengefaßt wieder als gleiches Ganze erscheinen; diese können aber nicht spontan sich bilden; nur als entwicklungsfähige Abkömmlinge aller der den elterlichen Körper konstituierenden Zellen können sie diesen entwachsen und von ihnen dann abgegeben werden. Es sind dieses die „gemmules“ (gemmulae, Keimchen) in Darwins¹⁴⁾ berühmter Pangenesis. Deshalb also gleicht das Kind den Eltern, weil die Erbmasse, welche sie dem Keime, dem künftigen Kinde, bei ihrer Lebenszeit übergeben, Teilchen aller ihrer der Form und Funktion nach so verschiedenen Zellen sind, der Erbe aber nichts anderes ist, als diese sich entwickelnde Erbmasse. Die Keimchen setzen die Geschlechtselemente zusammen; nicht die Geschlecht'sorgane erzeugen also den neuen Organismus, sondern die Einheiten der Zellen, aus denen jedes Individuum zusammengesetzt ist. Darwin, den man auch den Newton der organischen Naturlehre genannt hat, ein Hippokrates redivivus! Nur mit dem nicht wesentlichen Unterschiede, daß, was dieser durch einen akuten Vorgang geschehen läßt, nach ihm in dem chronischen Ablauf des Lebens geschieht. In den

Geschlechtselementen gesammelt verbinden sich dann die Gemmulae aus gegenseitiger Verwandtschaft in einer typischen Entwicklungsfolge, einige auch lange in einem Schlummerzustande verharrend, in späteren Generationen erst in die Verbindung eintretend. So rätselhaft diese fortschreitende Vereinigung erscheinen muß, im Grunde genommen wäre sie nicht rätselhafter, als die aus verwandtschaftlicher Beziehung hervorgehende Ordnung aus einem Gemische verschiedener anorganischer Atomgruppen. Auch für diesen Vorgang haben wir nur die Deutung in der Annahme einer nicht weiter erklärbaren verwandtschaftlichen Beziehung der Stoffe zueinander. Dem ferner in den Vordergrund gestellten Einwand gegen diese Theorie, daß die Unzahl der im Laufe der Jahre abgesonderten Gemmulae in dem mikroskopischen Eikern nicht Raum finden könnten, würde damit zu begegnen sein, daß der Kleinheit ebenso wenig nach der einen Seite, wie der Größe nach der andern, eine Grenze gesetzt werden kann, daß, wenn ein körperliches Derivat vor unserer Vorstellung verschwindet und seine Größe nur noch in einer unendlich kleinen Zahl ausgedrückt werden kann, es darum doch nicht aufhört ein körperliches Ding und möglich zu sein. Auch die Schwierigkeit der Erklärung, wie die Gemmulae der männlichen Geschlechtsteile sich von ihren Genossen desselben väterlichen Ursprungs trennen und mit Gemmulae mütterlichen Ursprungs eine derartige Verbindung eingehen können, daß der Sohn der Eltern, ganz das Abbild der Mutter, nur sein Geschlecht vom Vater erhalte, ist zu überwinden. Hat doch Hippokrates¹⁵⁾ uns schon die Handhabe dazu geboten, indem er annahm, „daß der Mann auch weiblichen Samen hat und ebenso das Weib auch männlichen“, und wiederholt, „daß in der Frau, wie im Mann, männlicher Samen wie weiblicher Samen enthalten ist“. In dem Kampfe dieser gewissermaßen hermaphroditischen Samen miteinander entscheide dann der stärkere Teil. Auch uns würde Latenz und Kampf mit Sieg des eines Teils einer zusammengesetzten Masse über einen andern nicht befremden. Prüfen wir aber diese Theorie mit unsern Erfahrungen, die schließlich doch über ihre Stichhaltigkeit entscheiden, so werden wir nicht umhin können, ihr zu entsagen. Wenn alle bei den Eltern vorhandenen Organe in dem Kinde forterben sollen, weil sie die Gemmulae dazu liefern, so werden, wenn ganze Glieder und Organe der Eltern verloren gegangen sind (durch Operation, Unglücksfall usw.) und daher nicht mehr Gemmulae abstoßen können, auch die entsprechenden Defekte bei ihren Erben sich finden müssen. Das ist aber nicht der Fall. Scheinen auch einige, von Darwin¹⁶⁾ angeführte unbestreitbare Tatsachen eine solche Vererbung zu bestätigen, so werden diese doch eine andere Erklärung nicht nur finden können, sondern aus später anzuführenden Gründen finden müssen. Und wie die täglichen Erfahrungen der Ärzte ihr widersprechen, ebenso die bekannte Tatsache, daß die bei den Kindern verschiedener Völker in ihren ersten Lebenstagen konsequent ausgeführte Circumcision weder einen kongenitalen Defekt noch eine Verstümmelung des Präputiums bei den Neugeborenen zur Folge gehabt hat. Hierzu kommt, daß systematisch zur Prüfung der Vererbung von Verstümmelungen angestellte Experimente die Frage in durchaus negativem Sinne beantwortet haben.

Wenn wir nun die Darwinsche Theorie aufgeben müssen, um daraus die Erbschaft elterlicher Eigenschaften seitens des Kindes zu verstehen und dennoch zugeben, daß die Geschlechtselemente den Keim liefern, so folgt daraus nicht, daß dann der Keim nur das Produkt dieser Keimzellen sein

müsse. Ohne daß die Erbsubstanz aus ihnen produziert werde und ohne daß sie aus Abkömmlingen der elterlichen Zellen zusammengesetzt sei, kann sie doch von den Geschlechtszellen geliefert werden, wenn sie schon bei der Entstehung der Eltern aus derselben Keimmasse abgezweigt wird, aus welcher „der Elter“ (v. Nägeli¹⁷⁾) sich zu dem Individuum entwickelt, und den dabei sich bildenden Geschlechtszellen als ein von ihnen zur zeitweiligen Aufbewahrung zu übernehmendes Gut anvertraut wird. Demselben Keime, aus dem der Elter hervorgegangen ist, entspringt auch sein Nachfolger zur Hälfte, indem jeder der beiden Eltern von seinem anvertrauten Keimvorrat einen etwa gleichen Beitrag zur Bildung des Kindeskeims liefert. Das Kind ist demgemäß der Halbbruder des Vaters und ebenso der Mutter. Der Keimanteil, den der Vater für das Kind liefert, obwohl vom Vater geliefert, aber nicht gebildet, hat deshalb auch nicht das Attribut des Männlichen und ein gleiches gilt von dem der Mutter. Nicht geschlechtlich gleichwertig, weil hermaphroditisch, wie Hippokrates es meinte, sind beide Teile; sie sind geschlechtlos. „Man sollte“, so lautet das Resultat von Weismanns¹⁸⁾ auch diese Frage behandelnder Forschung, „nicht mehr von männlichem und weiblichem Kerne“, Ei- und Samenzellenkern, den Trägern der Erbsubstanz, „sprechen, sondern nur von einem väterlichen und mütterlichen“; „sie sind ihrem tieferen Wesen nach gleich und können sich gegenseitig vertreten“. „Sie enthalten beide die gleiche Menge von ihrem Wesen nach gleicher Vererbungssubstanz und die Qualität dieser Substanz ist nur individuell verschieden.“ In dem geschlechtlich indifferenten Kerne ist also die Erbsubstanz jedes der Eltern enthalten. In jedem derselben hebt sich als eine körperlich begrenzte, chemisch differenzierte organisierte Substanz von der übrigen Zellenkernmasse ab die eigentliche Keimsubstanz, das Chromatin. Die Kerne, welche bei den höheren Tieren, wenn sie isoliert bleiben, absterben, nach Ablauf eines als Reifung zu bezeichnenden Vorganges nur in der Verschmelzung miteinander zu dem Kerne der eigentlichen einigen Keimzelle fortleben, führen ihre Chromatine einander zu. Diese treten nun in eine eigentümliche sichtbare Wechselwirkung. Jede spaltet sich der Länge nach in zwei Hälften und während jederseits die eine Teilhälfte ihren Platz behauptet, wandert die andere herüber-hinüber, zu der ruhenden, um mit ihr sich zu verbinden; d. h. beide Hälften erhalten jetzt beider Eltern Erbsubstanz. Jede Hälfte wird der Kerninhalt einer neuen Zelle, und der neue Kern wieder geteilt in 2 Hälften; so schreitet der Kernteilungsprozeß unter dem Bilde der mitotischen Figur immer weiter in einer fortlaufenden Reihe bis zur Ausgestaltung des aus Zellen zusammengesetzten Individuums, jeder somatische Kern etwas des Keimkerns entwickelnd. Während aber auf diese Weise das Chromatin des ursprünglich vereinten Kernes im Kernteilungsvorgange verbraucht wird, um das in ihm potentiell enthaltene reell werden zu lassen, ist ein gewisses Quantum desselben diesem Verbräuche frühzeitig durch Abspaltung entzogen; es bleibt unaufgeschlossen und begleitet die zu Geschlechtsorganen sich entwickelnden Zellen auf ihrem Wege, ohne selbst von dem Wandel berührt zu werden, um schließlich von ihnen ad depositum genommen zu werden, anders wie bei einigen Pflanzen (z. B. den Begonien, ferner den Marchantien), wo das Keimplasma auch in die somatischen Zellen des Blattes übergeht (Strasburger¹⁹⁾, Vöchting²⁰⁾). Das Keimplasma einer Art wird also weder von Gemmulae, noch von den Geschlechtszellen neu gebildet. „Es wird nie erzeugt“, sagt Weismann²¹⁾, „sondern es wächst und vermehrt sich nur unaufhörlich, es zieht sich

fort von einer Generation zur andern, wie eine lange in der Erde fort-kriechende Wurzel, von der in regelmäßigen Abständen Sprossen emporsteigen und zu Pflänzchen werden, zu den Individuen der aufeinander folgenden Generationen“. Deshalb also ähnelt das Kind dem Vater, weil sie beide demselben Keimplasma, nur zu verschiedenen Zeiten entsprossen sind; der Vater vererbt auf das Kind, was ihm selbst von seinem Vater einstweilen anvertraut war, diesem wieder von dessen Vater, und so schreiten wir rückwärts in der Erbfolge, bis wir zuletzt auf die ersten Ahnen des Stammes unvordenklicher Zeit gewiesen werden, die Biophoren. Würden wir aus dieser Betrachtungsweise uns auch das Verständnis für die Konstanz in der Generationenfolge eröffnen, so würden wir damit doch nicht in Einklang bringen, was unwiderleglich bewiesen ist, den Wandel der Arten zu neuen Arten, noch viel weniger würden wir begreifen, wie die wenigen Biophoren und Biophorengruppen im Verlaufe der Weltepochen sich zu der jeizigen Mannigfaltigkeit der organischen Formen entwickelt haben können, wenn wir nicht gleichzeitig anerkennen wollten, daß diese fortwachsende Wurzel, selbst ein lebendes Gebilde, auch den Bedingungen des Lebens unterworfen ist. Sie lebt! Aus der Wechselwirkung der Biophoren aufeinander entstanden neue organische Formen; weiter wirken die Verschiedenheiten der Umstände, unter welchen, und der Substanzen mit ihren Kräften, aus denen sie sich ernährt und wächst, und nur sich nähren und weiter wachsen kann, wenn sie ihren Einfluß empfindet, sich ihnen anbequemt, um sie sich gefügig zu machen (Adaptation), d. h. sich wandelt. So treibt sie, wachsend, nach allen Seiten Wurzelzweige, die wiederum sich verzweigend auf ihrem Lebenslaufe in unendlich viele und aus den angegebenen Gründen verschiedene Fasern sich ausbreiten. Was innerhalb dieser Entwicklung des Keimplasmas in nahe gelegenen Zeiträumen aus ihnen entspringt, muß auch eine bis zur Gleichheit sich nähernde Ähnlichkeit aufweisen. Die früher aus den so nahe gerückten Existenzen hergeleitete Konstanz der Arten usw. schwindet, wenn wir die in den Millionen von Jahren auf diesem Lebensbaum gewachsenen soweit voneinander liegenden Geschöpfe miteinander vergleichen. Mit der Kontinuität des Keimplasmas ist die Kontinuität des Wandels innig verbunden, den wir seit dem Beginnen der Welt aus den Beziehungen der Stoffe mit Notwendigkeit hervorgehen sehen.

Mit der Keimzelle beginnt das Leben des Individuums. Sie entsteht durch Verschmelzung des Sperma- und Eikerns, infolgedessen sich das von dem Vater und Mutter gelieferte Keimplasma vereinigen. Nicht erzeugt von dem Elter, weder aus seinen Gemmulae hervorgegangen, noch ein Produkt seiner Zellentätigkeit, ist es der personifizierte Träger der Anlagen zu den Eigenschaften des neuen Individuums, wie er durch die Reihe der Generationen fortlebend aus inneren und äußeren Ursachen sich gestaltet hat, ein seinem unmittelbaren Elter anvertrautes Gut, das er (sc. der Elter) aus seinen Mitteln pflege, ernähre, und das zu seiner Vervielfältigung ihm nötige Material liefere. Durch das Keimplasma geht der Weg, den dann die Natur in der Phylogenese einschlägt, wenn sie sich des Kampfes um das Dasein, der Selektion usw. bedient, um das errungene stärkere, bessere, nützliche in den Nachkommen sich zu sichern und darauf fußend weiter fortzuschreiten. Die Veränderlichkeit des Keimplasmas, nicht mit einer spezifischen Neigung dazu, sondern nur mit der Fähigkeit dazu ausgestattet, und die Fortpflanzung der Veränderungen in der Erbfolge sind zwei wichtige Prinzipien, auf denen die

Phylogenese beruht. Und das Gesetz, das in der Phylogenese herrscht, kann nicht bei denen, die innerhalb derselben stehen, ausgeschaltet werden.

Wenn nun bei der Fortpflanzung das Keimplasma des Keimkernes in der Art sich spaltet, daß der eine Teil sich zu dem neuen Individuum entwickelt, ein anderer unverändert in dem Geschlechtskerne dieses niedergelegt wird, so wird auch das später daraus sich entwickelnde Kind des Vaters, welches die mit ihm gleichen Eigenschaften zeigt, diese Eigenschaften zwar durch ihn **vererbt**, aber nicht von ihm **ererb**t, nicht von ihm aus die zwingende Bestimmung erhalten haben, wodurch die väterlichen Eigenschaften wieder in ihm zur Erscheinung kommen.*) Greifen derartige Veränderungen in dem gemeinschaftlichen Ursprungskeime Platz, daß daraus von der Norm abweichende bezw. kranke Organe und Funktionen in dem Elter und dem Kinde sich herausbilden, so hat das ausgebildete Kind zwar in analoger Weise auf dem Erbwege von dem Elter her die Veränderung erhalten, aber nicht deshalb, weil der Elter daran gelitten. Durch die vielbesprochene Art der Keimteilung setzt sich dann die Krankheit als erbliche weiter fort, immer unter dem trügerischen Scheine, als hätte sich das Selbstkranksein des Vaters auf das Kind übertragen. Es folgt aber daraus, daß dies ein Irrtum ist, nicht, daß die von dem Elter erlittenen Krankheiten oder erworbenen Eigenschaften nicht auch direkt von ihm auf den Keim seines Kindes als Anlage dazu übertragen werden können. Die Frage, ob nicht der Ausgangspunkt für den erblichen Vorgang darin liegen könne, daß ein Vater seinen selbst erworbenen Zustand auf das in ihm liegende Keimplasma seines Kindes übertrage, ihn gewissermaßen ihm einpflanze, ist dadurch noch nicht verneint. Um dies aber zuzugeben, müßten wir den für uns so schwer wiegenden theoretischen Einwand beseitigt sehen, daß der fertige Zustand der bestimmt differenzierten Zellen, Zellenkomplexe, Gewebe und Organe, in ihrer normalen wie anormalen Struktur und Verbindung, in den Zustand einer Anlage zu dem, was er geworden ist, sich wandelnd zurückkehren könne. Es wäre dies die Vorstellung eines Kreislaufes des Geschehens, die, aus der früheren von der Entstehung des Keimes entsprungen, im Grunde genommen die Idee der Pangenesis enthält, nur müßten hier die Gemmulae noch einen Prozeß durchmachen, um dessen Unausführbarkeit willen die Pangenesis sie als Gemmulae bestehen läßt. Was gegen die Pangenesis angeführt ist, muß gegen diese Vorstellung nur noch in verstärkterem Maße gelten. Hat man die Gemmulae fallen lassen müssen und zu der Kontinuität des Keimplasmas sich bekannt, so schloß man doch aus der unbestreitbaren Tatsache der phyletischen Entwicklung, daß erworbene Zustände der Eltern sich durch den Geschlechtskern auf den Kindeskeim übertragen, denn nur unter dieser Bedingung sei sie bei den höher stehenden Geschöpfen möglich, und wenn sich die erworbenen Zustände in dieser Weise übertragen, so können und werden auch krankhafte Vorgänge dies tun, denn beide folgen den gleichen biologischen Gesetzen. Indessen wie unbestreitbar auch die Phylogenese heute besteht in ihren Grundanschauungen, die daraus gezogenen Schlußfolgerungen sind nicht alle als notwendig anerkannt und anzuerkennen. Zu diesen gehört auch die Übertragung erworbener Zustände der Organe der Eltern auf den Keim des Kindes, physiologischer und pathologischer. Ohne auf den mit großer Gelehrsamkeit und

*) Nur um den begrifflichen Unterschied in einer kurzen Bezeichnung auszudrücken, gebrauche ich das Wort **ererb**en in einem Sinne, der ihm nach der Etymologie nicht zukommt.

vielm Scharfsinn geführten Streit näher einzugehen, will ich nur kurz anführen, daß dieser Schlußfolgerung gegenüber geltend gemacht ist, eine Phylogenese sei auch möglich, wenn die veränderten Verhältnisse den Keim direkt, ohne Vermittelung vorher veränderter Organe, in ähnlicher Weise wie diese beeinflussen, daß in der Keimmasse vom Anfange ihrer Entstehung an eine Wandlungstendenz liege (v. Nägeli²²), daß Amphi- und Panmixie sie entstehen lasse usw. Pathologen, unter ihnen Virchow²³), haben dann ihrerseits die Ererbung erworbener Krankheiten angenommen, und die Lücke der Erkenntnis der Übertragungsweise, die nach dem Sturze der Pangenesis entstanden war, durch eine neue Erklärung auszufüllen unternehmen. Da die einfache Berufung auf den Begriff des Organismus, wonach alle Teile miteinander verbunden sind, Wirkungen voneinander erfahren, und aufeinander auszuüben imstande sind, hierzu selbstverständlich nicht genügen konnte, es vielmehr einer speziellen Darlegung der Wege, auf welchen und der Ursachen, aus welchen die krankhaften Zustände von Organen in dem Keime, bzw. in den Geschlechtszellenkernen sich geltend machen konnten, bedurfte, so mußte für diesen Zweck entweder das Nervensystem, insbesondere das sympathische, oder die zirkulierende Säftemasse, insbesondere das Blut, herangezogen werden. Nur bei der Dunkelheit, in welche dieses Nervensystem gehüllt ist, könnte aber dafür angeführt werden, daß die Veränderung in dem Zustande eines Organs durch dessen Nerven an den Geschlechtszellenkern nicht nur referiert werde, sondern auch mit der Wirkung, daß der, die Nachricht empfangenden Determinante für ihr späteres Leben ein dem Zustande des betreffenden Organs nutritiv und funktionell entscheidendes Verhalten aufgezwungen werde. Es müßte eine anatomische Verzweigung dieses Nervensystems, durch welche jedes Organ mit der Determinante seines Nachfolgers verbunden wäre, und eine Funktionierung des Nervens angenommen werden, gegen die die Nervenphysiologie mit ganzem Erfolge Einspruch erheben würde. Das Nervensystem überläßt man in dieser Frage den Anhängern der Lehre des „Versehens“; im allgemeinen hat man dem andern Vermittlungsmodus durch die Flüssigkeiten sich zugewandt. So glaubt Orth²⁴), wenngleich er sonst sehr skeptisch der Vererbung erworbener Eigenschaften gegenüber sich verhält, doch an eine Beeinflussung der Ei- oder Spermazelle von einem Teile des Körpers aus dadurch, daß von dem veränderten Körperteil aus chemische Stoffe besonderer Art ins Blut gelangen, welche gerade nur jene Micellen (v. Nägeli) des Keimplasmas beeinflussen, aus welchen bei der späteren Entwicklung die nämlichen Körperteile hervorgehen. In ähnlichem Sinne, aber weit ausführlicher, hat Bouchard durch seinen Kollegen Le Gendre²⁵), einen treuen Anhänger der Cellularpathologie und der Weismannschen Kontinuitätslehre, eine Erklärung der Ererbung gegebener Krankheiten versucht, der er geistvolle biologische Ideen zugrunde legt. Die pathologische Erbschaft ist nach ihm eine Tatsache; „ohne Transmission erworbener Charaktere unerklärlich“, und erklärlich, kurzgefaßt, folgendermaßen: Während der Ernährung wird durch das Milieu, in welchem die Geschöpfe leben, auch die Zellflüssigkeit der Organe, „y compris leur caractère morbide“ und deren Sekret verändert. Von dieser, aus der „déviation nutritive“ entspringenden veränderten Organflüssigkeit und Sekret, die sich überall hin durch das Blut verbreiten, wird auch der Kerninhalt der Geschlechtszellen getroffen; jeder Teil desselben nach seiner biochemischen Verwandtschaft mit dem ihm entsprechenden Zellkomplexe, zu dem er sich auch

wieder entwickeln soll. Die „spezifisch immanenten Charaktere“ der Geschlechtskerne sind zwar unzerstörbar; aber der Kontinuierlichkeit des Keimplasmas läuft parallel eine „Kontinuierlichkeit der Ernährungsabweichung“ und die, durch die „*déviations nutritives*“ veränderte, auch krankhaft veränderte Organflüssigkeit drückt jedem Teile der Geschlechtskerne eine besondere Bildungsrichtung auf, „*imprime une activité spéciale*“, wodurch die normale und krankhafte Veränderung vom Keime ererbt und dann auf das sich daraus entwickelnde Individuum übertragen wird, und durch die Kontinuität des Keimplasmas weiter erblich fortgesetzt werden kann.

In den angeführten Darstellungen haben wir im Grunde genommen die Gemmulae wieder, nur in flüssiger Form. Zwar setzen die von den Körperzellen gelieferten Stoffe nicht den Geschlechtskern zusammen, sie finden ihn bereits als eine organisierte Substanz mit einer bestimmten Entwicklungsrichtung vor; sie verdrängen ihn nicht von seinem Platze. Aber die von den Organen zu dem Kerne dringenden Säfte und chemischen Elemente sind nicht Sekrete im gewöhnlichen Sinne, sie sind ihrem Inhalte nach Abkömmlinge der Organe, ihnen biochemisch gleich, welche die Veränderung, auch ihre krankhafte, fortlaufend den Determinanten des Kerns einprägen (*imprégnation*). Die Substanz geht zwar nicht ein in den Kern als dessen Bestandteil, aber indem sie ihm ein sein ferneres Verhalten bestimmendes, ihrem Ursprunge gleiches Gepräge gibt, wird er seinem Wesen nach das, was er vermittels der aus den Organen stammenden Gemmulae gewesen ist, ein Abklatsch der Organe, wie sie sich in der „*déviations nutritives et morbides*“ verändern.

Zur Unterstützung dieser Ansicht wird die sogenannte innere Sekretion (Thyreoidea) angeführt, deren Einfluß auf den Zusammenhang und die gegenseitige Beeinflussung der zu einer föderativen Republik verbundenen Zellen gewiß von großer und wahrscheinlich noch größerer Bedeutung ist, als wir jetzt schon wissen. Indessen, wenn in diesem Zusammenhange jeder Teil zu seiner eigenen Existenz und Leistung auch auf irgend einem Wege des „Eindrucks“ der andern bedarf, einen solchen, wie er ihn erfährt, auch seinerseits ausübt, so hat dieser Eindruck doch weder die Tendenz noch den Effekt, die beeinflusste Zellengruppe zu einer Funktion anzuregen oder einer Bildungsrichtung, welche mit der gleich ist, von welcher der jedesmalige „Eindruck“ ausgeht. Die Thyreoidea mit ihrer Wirkung auf das Verhalten des Bindegewebes zeigt dies und spricht zu Ungunsten dessen, wozu ihre innere Sekretion herangezogen ist. Sie hat bei ihrem ausgesprochenen Einfluß auf den Zustand des Bindegewebes nicht die Tendenz, es in eine ihr ähnliche Substanz umzuwandeln, wenn sie leidet, wird das Bindegewebe nicht durch ihr inneres Sekret in ein Leiden gleichen Sinnes versetzt, wenn sie ganz entfernt wird, stirbt das Bindegewebe nicht atrophisch ab. Wenn jede der zahlreichen und verschiedenen Organkrankheiten, welche ein Individuum bisweilen befallen, einen Einfluß auf den Sperma- oder Eikern in dem gedachten Sinne haben soll, so kann doch nur eine Durchschnittswirkung aus allen diesen „Eindrücken“ resultieren, die zu keiner Wiederholung einer dieser Krankheiten führen kann; es sei denn, daß die Imprägnierungen ebenso verschwinden, wie sie gekommen sind; dann verlieren sie aber ihre Bedeutung und damit die Theorie ihren Wert. Nur chronische Krankheitszustände würden, wenn der Kern einen gleichartigen Eindruck erhalten und dieser sich fixiert hätte, zur Reproduktion der Krankheit führen, wenn der Kern in solchem Zustande zur Verwendung käme. Vorausgesetzt wird, daß die abge-

sonderte Organflüssigkeit aus chemischen und biochemischen Gründen diejenige in einer eigentümlichen Organisation des Kernes befindliche Substanz finden werde, aus welcher nach vielfachem Wandel jene Zellen hervorgegangen sind. Es ist doch aber sehr zweifelhaft, ob die chemische Verwandtschaft wirklich ein Grund für die Verbindung, ob sie nicht eher ein Grund für ein indifferentes Verhalten der Stoffe zueinander sein wird. Ist die Organflüssigkeit aber krankhaft verändert, so wird sie ihren Anspruch, gerade auf die entsprechenden Determinanten zu wirken, wohl nur psychologisch mit der Berufung auf die verwandtschaftliche Beziehung motivieren können. Sie wird ihre Wirkung in gleicher Weise auf die anderen Teile des Kernes ausübend ihn alterieren, nicht die Organkrankheit übertragen. — Diese Theorie, so geistvoll sie die Ergebnisse der neueren Entwicklungslehre und Physiologie zu ihrer Begründung verwertet, sie kann sich doch nicht loslösen von zwei aufgegebenen Theorien, der alten Ansteckungstheorie, Kontakttheorie, von dem Gesamtkörper auf die Elemente des Körpers übertragen, und der Gemmulaetheorie; die Organflüssigkeiten, verflüssigte Gemmulae, geben, in den Kern gelangt, den aus ihm sich entwickelnden Organen die individuellen Eigenschaften der ihnen entsprechenden Eltersorgane; sie lassen nicht die Organe aus sich hervorgehen, aber sie bestimmen ihre Eigentümlichkeit, nicht daß, aber wie sie sein sollen.

Auch die Bouchardsche Theorie kann also die Bedenken nicht entkräften.

Indessen jedes theoretische Bedenken muß schwinden vor dem Beweise durch Tatsachen. Und diese Beweiskraft werden wir um so mehr anerkennen müssen für Ererbung väterlicher erworbener Eigenschaften seitens des Kindes, als wir selbst anerkannte Tatsachen zum Gegenbeweise benutzt haben (Circumcision); ja noch weiter gehend sie zu Gunsten der neuen Theorie der Keimplasmabildung verwertet haben. Es fragt sich also, sind die dafür angeführten Tatsachen wirklich Tatsachen. Man hat eine große Anzahl von

Verstümmelungen

angeführt, welche von einem Individuum erworben auf seine Nachkommen sich vererbt haben sollen. Sie sind aber, wie wir sehen werden, deshalb nicht beweisend, weil, wo eine Vererbung unzweifelhaft stattfindet, eine vom Elter zuerst erworbene Verstümmelung nicht bewiesen ist, und wo diese erwiesen, jene nicht nachgewiesen ist. In erster Reihe steht das berühmte stummelschwänzige Katzensgeschlecht der Insel Man. Einer Ahnfrau oder einem Ahnherrn sollte der Schwanz durch Überfahren abgequetscht sein (Zacharias²⁶⁾). Bei näherer Prüfung stellte sich dies aber als nur eine von Generation zu Generation fortgepflanzte Tradition eines Vorganges heraus, dessen Tatsächlichkeit durch nichts zu beweisen ist (Virchow²⁷), Doederlein²⁸). Ein gleiches gilt von den stummelschwänzigen Hunden. Nach Bonnets²⁹) Untersuchungen sind diese von verschiedenen Autoren (Dingelfelder³⁰), Kollmann³¹), Schiller-Tietz³²) als Zeugnisse einer Vererbung erworbener individueller Eigenschaften angesehenen Verstümmelungen zurückzuführen auf einen Reduktionsvorgang bei verschiedenen Tieren, in welchen sich die Rückenwirbelsäule befindet und darauf, daß bei einzelnen Individuen der Prozeß der Reduktion weit vorgreift und bei ihren Nachkommen als Familien-eigentümlichkeit auftritt. Es fällt dies in den allgemeinen phyletischen Bildungsgang, in welchem, wenn einzelne Organe eine fortschreitende Entwick-

lung aufweisen, andere eine Rückbildung erfahren. Auch beim Menschen sehen wir in seiner Ontogenese, der kurzgefaßten Wiederholung seiner phyletischen Entwicklung, eine Art Rückbildung der Wirbelsäule: Von den bei 14—16 mm langen Embryonen vorhandenen 36—37 Wirbeln fließen sehr bald die beiden letzten zusammen und das schreitet noch weiter fort, so daß der Erwachsene nur 33—34 Wirbel besitzt (Wiedersheim³³). Hiermit stimmt überein, daß bei einer Schafrasse das Fehlen des Schwanzes eine Charaktereigentlichkeit dieser Rasse ist, während andererseits das bereits durch hundert Jahre fortgesetzte Stutzen des Schwanzes der jungen Schafe noch niemals eine kongenitale Verkümmerng des Schwanzes erzeugt hat. Ein gleiches wird von glaubwürdigen Züchtern der Hunde in betreffs der Verstümmelung der Ohren und Schwänze ausgesagt. Bekannt ist, um auf den Menschen überzugehen, daß die Verstümmelung von Ohren, Nasen, Lippen, wie sie bei Erwachsenen, der Schädelformen, der Füße, wie sie bei Junggeborenen von verschiedenen Völkern seit Jahrhunderten vorgenommen wird, spontan in der Deszendenz niemals zur Erscheinung kommt. Es erscheint danach u. a. sehr zweifelhaft, daß die Verkümmerng der Brustdrüse bei den Frauen der Dachauer Gegend „infolge der als Volkstracht geheiligten Mode der engen und platt anliegenden Schnürmieder“ allmählich entstanden sei (Bollinger³⁴). Des weiteren haben wir jetzt als Resultat eingehender Prüfung aller der für die Vererbung von Verstümmelungen, Defekten, Narben usw. angeführten Fälle, die bei Menschen und Tieren infolge von Unglücksfällen und Operationen beobachtet sein sollen³⁵), den Satz gewonnen: Kein Fall ist anzuführen, der vor einer Kritik mit der Behauptung bestände, daß das Kind eine von seinem Elter erworbene Verstümmelung oder einen erlittenen Defekt von ihm ererbt und dann fortgepflanzt habe (Weismann, E. Ziegler³⁶). Zur Unterstützung dieses Satzes hat die Physiologie einen schätzenswerten Beitrag geliefert. Experimente an Mäusen angestellt (Weismann³⁷) in denen fortlaufend durch 22 Generationen den Jungen, männlichen, wie weiblichen, der Schwanz abgeschnitten wurde, haben die Frage nach Vererbung dieser Verstümmelung in durchaus negativem Sinne beantwortet. Will man solchen künstlichen Experimenten Experimente der Natur gegenüberstellen, wo bei Abkömmlingen typisch normal gebildeter Eltern zum ersten Male Defekte oder Verstümmelungen auftreten, die dann ununterbrochen forterben (die hornlose Rinderrasse in Paraguay stammt von einem von normal gehörnten Eltern gezeugten hornlos geborenen Kalbe (Haeckel³⁸)), so beweisen diese nur, daß in der Anlage des Keimes zu Organen Störungen eintreten können, unabhängig von dem Zustande des entsprechenden elterlichen Organs, die dann in dem aus dem Keime sich entwickelnden Individuum wie auch in dessen Nachkommen aus den Abspaltungen dieses selben Keimes zutage kommen. Die durch die Keimesvariation bedingte Hornlosigkeit wird durch die Eltern vererbt, übertragen, aber nicht von den Nachkommen von den jedesmaligen Eltern ererbt. — An die Verstümmelungen schließen sich die verschiedenen

Mißbildungen und Deformitäten

wie Hasenscharten^{39—41}), Polydaktylie^{42—47}), Spalthand, Spaltfuß^{48—49}), abnorme Behaarung^{50—52}), partieller Haardefekt, Albinismus, Nävus⁵³), Ichthyosis^{54—56}), multiple Exostosen^{57, 59}), multiple Neurofibrome^{58, 60}), Hämophilie^{61—75}), Farbenblindheit^{76—82}) und andere ano-

male Bildungen und Zustände an, deren Vererbung bekannt ist. Beweisen sie, daß das Kind die erworbenen Mißbildungen des Elters im weitesten Sinne direkt ererbt? „Eine Mißbildung“, sagt Schwalbe⁸³⁾ in seiner trefflichen Bearbeitung der Mißbildungen, „tritt zu einer bestimmten Zeit in einer Familie auf und wird über eine Reihe von Generationen vererbt.“ Aber „niemals kann das Auftreten auf eine im Leben von den Eltern erworbene Eigenschaft zurückgeführt werden“ (Schwalbe⁸⁴⁾). Und wenn er weiter sagt: „Die Erfahrungen der Mißbildungslehre reichen nicht aus, die Vererbung erworbener Eigenschaften überhaupt als unmöglich darzustellen“, so ist er weit entfernt, sie dieserhalb für wahrscheinlich zu halten, und nicht vielmehr in Übereinstimmung mit der von ihm gewürdigten Lehre Weismanns, die scheinbare Ererbung auf die Vererbung eines Fehlers aus Affektion eines Elter und Kind gemeinschaftlichen Keimplasmas zurückzuführen.

Die **Hämophilie**^{61—75)} mag dies näher erläutern: Ob sie auf einer fehlerhaften Beschaffenheit des Blutes, d. h. der Blut bereitenden oder der Blut führenden Organe, oder beider beruht, wissen wir nicht, das eine oder das andere müssen wir annehmen. Der erste in der Reihe der Hämophilen stammt, wie uns eine reiche Erfahrung lehrt, von gesunden Eltern. Die Krankheit tritt kongenital, angeboren, auf, also ist sie in der Zeit ante partum entstanden, durch Abweichung der Entwicklung jener Systeme von der Norm. Da nun bei sorgfältiger Prüfung niemals eine den fötalen Entwicklungsgang störende oder hemmende äußere Ursache aufgefunden werden konnte, werden wir umso mehr mit einer an Gewißheit grenzenden Wahrscheinlichkeit die Ursache in das Keimplasma zu verlegen uns veranlaßt sehen, als ja aus dem, von weiblichen Familienmitgliedern getragenen und übertragenen Keimplasma, obwohl diese bekanntlich höchst selten (3 %) von der Krankheit affiziert werden, Hämophile männlichen Geschlechts hervorgehen. Die krankmachende Ursache ist also hier offenbar an das Keimplasma geknüpft, und zwar an bestimmte Determinanten. Freilich ist hiermit nicht widerlegt, daß das Keimplasma, welches die Tochter überträgt, nicht von der bestehenden ausgebildeten Krankheit des Vaters die bestimmende Entwicklungsrichtung erhalten habe; aber weshalb soll man dieses annehmen, wenn wir sehen, daß das Keimplasma ohne diese die krankhafte Richtung in dem einen oder beiden Systemen erfahren kann, wie bei der ersten Entstehung der Krankheit, die doch nicht die Krankheit schon voraussetzt? Nicht weil es einfacher ist, sondern weil es die verschiedenen Phasen des Krankheitsverlaufes einheitlich verknüpft, werden wir uns vorstellen, daß die krankhafte Störung in dem einen Teile des Keimplasmas mit der Entwicklung des Fötus zur krankhaften Gewebsbildung führt während die andere Hälfte dieses selben Teiles mit der Anlage dazu in den Geschlechtskern übergeht, und dann in der nächsten oder übernächsten Generation (durch ein weibliches Familienglied) sich wieder in gleicher Weise spaltet usw. Ganz analog, wie bei der Hämophilie, liegen die Erblichkeitsverhältnisse bei der **Farbenblindheit**^{76—82)}.

So werden denn auch andere zuerst in einer Familie kongenital auftretende, in der ersten Zeit der individuellen Entwicklung entstandene Mißbildungen einerseits nicht auf erworbene Mißbildungen der Elter zurückgeführt werden können, andererseits aus dem erworbenen Eigentum des Neugeborenen auf den Keim seines nächsten Nachkommen übertragen, nicht von diesem ererbt, sondern aus dem diesen beiden, dem Erblasser und Erben, zugehörenden identischen Keimplasma entstehen. Auf diese gemeinschaftliche

Quelle weist bereits der Erfahrungssatz hin, daß Mißbildungen umso eher nacherben, je weiter ihre Entstehung sich von der Geburt aus rückwärts entfernt. Wir werden ihn nach Ausbildung der neuen Entwicklungslehre etwas modifiziert so formulieren können: Angeborene Mißbildungen erben fort, wenn sie ihren ursächlichen Ursprung vor der Zeit der itio in duas partes der Keimsubstanz haben; dahin gehören auch alle alterierenden Einwirkungen, welche die zu dem Keimplasma zusammentretenden Elemente auf ihrem Wege dazu treffen, oder vorher schon getroffen haben.*) Aber auch nach der Trennung des Keimplasmas, so werden wir diesen Satz erweitern, ohne sein Prinzip zu verletzen, kann noch eine angeborene Mißbildung forterben, wenn das für die demnächstige Generation bestimmte Keimstück mindestens ebenso von der krankmachenden Ursache getroffen wird, wie die sich bereits entwickelnde, zur Mißbildung fortschreitende Masse. Mit dieser Erweiterung stellen wir diesen pathologischen Vorgang unter dasselbe Gesetz, nach welchem sich die phyletische Entwicklung vollzieht. Außer den sogenannten inneren Ursachen wird sie durch die Lebensbedingungen im weitesten Sinne des Wortes bestimmt, aber nicht dadurch, daß die unter diesem Einflusse veränderten Organe des ausgebildeten Körpers auf die ihnen entsprechenden Determinanten des Keimes in unerklärlicher Weise zurückwirkend eine der ihrigen entsprechende Veränderung veranlassen, sondern dadurch, daß diese wie jene einen Einfluß in gleichem Sinne erfahren.

Kongenitale Mißbildungen werden durch die Eltern auf Nachkommen übertragen, daß sie aber seitens der Kinder von ihnen ererbt werden, ist als eine Tatsache nicht anzuerkennen.

In der Vererbung der Hämophilie und der Farbenblindheit durch das weibliche Geschlecht, ohne daß sie in ihm zur Erscheinung kommt, haben wir einen Vorgang im kleinen, den wir analog im großen beobachten im

Atavismus,

daß nämlich Keimesanlagen, welche einst in längstvergangenen Perioden der Phylogenese zur Entwicklung gekommen waren, teilweise entwickelt und schlummernd, durch Spaltung des Plasmas Generationen hindurch bis in die Neuzeit fortgeerbt werden, um dann gelegentlich sich zu entfalten.

Weniger einfach liegt die Sache bei der Beurteilung der

Infektionskrankheiten, insbesondere der Tuberkulose.

Bis vor wenigen Dezennien hielt man die Tuberkulose, Lungenschwindsucht, Schwindsucht genannt, allgemein für eine vorwiegend von Generation zu Generation sich übertragende, selten aus inneren Ursachen oder durch Ansteckung zu erwerbende, recht eigentlich erbliche Krankheit. Nachdem der Tuberkelbacillus entdeckt wurde, und seitdem er unbestritten als die eigentliche Ursache aus der Beobachtung *nulla tuberculosis sine bacillo* herausgehoben ist, trat in der Sturm- und Drangperiode der Bakteriologie, die die weite, fast Ubiquität zu nennende Verbreitung des Bacillus lehrte, — blind streut das Schicksal diese Saat durch die Welt der atmenden Wesen — die Erblichkeit ganz zurück. Die Tuberkulose wurde eine Krankheit mit ausge-

*) Man denke an die durch Generationen sich forterbenden Hasenscharten^{39—41}), an die, einzelnen Familien eigentümliche lokale Haarfärbung und anderes, und erinnere sich der Bedeutung der Determinanten des Keimes in ihrer Beziehung zu den entwickelten Gebilden des Körpers.

sprochenem, früher bezweifelter Charakter der Ansteckung von Person zu Person durch die Luft, Nahrungsmittel usw. Ihr zwischen Eltern und Kind in der Erblichkeit bestehender Zusammenhang ist für eine Täuschung erklärt, entstanden durch die reiche Gelegenheit, welche das enge Familienleben für die Aufnahme des von den Eltern in die Außenwelt gelangenden Bacillus bietet. Die fortgesetzte Beobachtung hat diese extreme Anschauung wesentlich beschränkt. Unbezweifelt bleibt es, daß die Tuberkulose unabhängig von jeder erblichen Belastung in dem Leben der Menschen unter gewissen Bedingungen von den Jahren der Kindheit ab bis ins späteste Alter erworben werden kann. Aber gerade die Bakteriologie hat auch ein Band, welches die Eltern mit ihren Erben in dieser Krankheit verknüpft, wieder gefunden. Der eigentümliche Krankheitsprozeß, welcher als eine Folge der Einwirkung des Bacillus auf das Gewebe des Körpers entsteht, setzt sich allerdings nicht als solcher durch die Geschlechtskerne fort, wie wenn der Vegetationsvorgang des Lungengewebes dem ihm entsprechenden Teile des Kernes resp. Plasmas die gleiche Bewegungsrichtung einprägen könnte; die Krankheit des Erben muß ebenso erst in ihm selbst aus ihren Ursachen sich entwickeln, wie sie in den Eltern sich daraus nur hat entwickeln können. Aber die krankmachende Ursache der Tuberkulose, der Bacillus, kann schon der elterlichen Geschlechtszelle (Sperma- oder Eizelle) beigegeben sein, bevor sie zu der Keimbildung sich vereinigen, sie dahin begleiten, und in ihm deponiert, von da ab bis zur Zeit der Geburt auf den sich entwickelnden Embryo noch weiter von der Mutter aber nur von ihr übertragen werden. Diese nicht aus der Kernsubstanz selbst hervorgehende Erbschaft des Kindes will ich zum Unterschied von der andern ein Anerben nennen. Der anererbte Bacillus ist nun unzweifelhaft eine häufige Ursache der Entstehung der Tuberkulose bei dem Erben mit dem ganzen Gewichte, das ihr als Ursache beigelegt werden muß. Bei Kindern der ersten Lebensjahre und Monate wird jetzt, da man sorgfältiger die Untersuchung dahin richtet, viel häufiger als früher ausgebildete Tuberkulose gefunden (Baumgarten⁸⁵), Lebküchner⁸⁶), Einstein⁸⁷), Hamburger^{87a}), geschweige denn der Bacillus (Weichselbaum und Bartel⁸⁸), Weber und Baginsky⁸⁹), Rabinowitsch⁹⁰)). Wird für diese Fälle von frühzeitiger Tuberkulose schon die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen sein, daß die Krankheit die Fortsetzung einer kongenitalen sei, so sind Fälle von fortgeschrittener Tuberkulose bei Neugeborenen und vor der Geburt Gestorbenen beobachtet (Baumgarten⁹¹)), wenn auch bis jetzt (wenigstens beim Menschen) nur selten; in viel größerer Zahl kann man den Bacillus allein an solchen Leichen sehen; und zwar besonders da, wo er früher nicht gesucht zu werden pflegte, in den Bronchialdrüsen (Henke⁹²)), von wo aus er dann erst später sich in Lungen und andere Gewebe verbreitet haben würde. Sobald die Tuberkulose oder der Bacillus kongenital oder weiter zurück in der Entwicklungsperiode des Kindes gefunden wird, kann dieser selbstverständlich nur auf dem Erbschaftswege von den Eltern her in die Frucht gelangt sein. Und dementsprechend hat man ihn auch im Sperma (Jani⁹³), Jäckh⁹⁴), Nakarai⁹⁵), Simmonds⁹⁶)), dem Uterusgewebe, in der Placenta, sowohl dem mütterlichen als auch dem kindlichen Teile derselben bei Frauen (Schmorl⁹⁷), Lehmann⁹⁸), Henke⁹⁹)), und im Ei bei Tieren (M. Koch u. Rabinowitsch¹⁰⁰)) gefunden. Indessen glaubt man mit der aus breiter klinischer Erfahrung gewonnenen Ansicht von der Erbschaft diese aus der Kinderpraxis und bakteriologisch-anatomischen Untersuchung

entnommene nicht vereinigen zu können. Da man nicht behaupten kann: *Omnis tuberculosis e bacillo*, weil die Tuberkulose nicht eine bloße Entwicklung des *Bacillus* innerhalb des Körpers, sondern eine durch ihn veranlaßte Gewebskrankheit sei, der ursächliche *Bacillus* daher das Vorhandensein eines Gewebes verlange, aber wie man meinte, eines bestimmt disponierten, als eine notwendige Bedingung dafür, daß er zur Wirkung komme, so gewann auf Grund dieser von verschiedenen Seiten ausgesprochenen und verteidigten Ansicht auch die daran sich anschließende eine willige Zustimmung, es sei die Disposition, welcher durch ihre Vererbung die Verbreitung der Krankheit in der Familie zuzuschreiben sei, sie vererbe sich, der erforderliche *Bacillus* könne bei seiner Ubiquität nicht verfehlen, die Krankheit zur Zeit auszulösen. Der angeerbte *Bacillus*, wenn er auch seines Charakters als Ursache für die Entstehung der Tuberkulose nicht entkleidet werden konnte, verlor so doch für die Verbreitung der Krankheit seine Bedeutung, besonders in der Erbfrage der Krankheit. Vorbehaltlich einer späteren Besprechung der geforderten Disposition, und angenommen, sie sei eine notwendige Bedingung für die Entstehung der Tuberkulose, so muß doch anerkannt werden, daß ein mit einer erbten Disposition Geborener vor der Invasion des *Bacillus* durch geeignete Maßregeln geschützt werden kann, aber nicht vor der Krankheit bewahrt werden wird, wenn er den *Bacillus* bereits anererbt hat; daß der mit anererbten *Bacillen* behaftete Nichtdisponierte, in welchem der *Bacillus* bei seiner Tenazität lange Zeit getragen werden kann, im Laufe des ganzen Lebens die verlangte Disposition ebenso akquirieren kann, wie der Disponierte den *Bacillus*.

Nach dieser Auseinandersetzung wird die gestellte Frage, ist die Tuberkulose eine tatsächlich erbliche Krankheit, dahin beantwortet werden müssen: Die Tuberkulose (Lungen, Knochen, Lymphdrüsen) kann als die in den Eltern bestehende Krankheit sich auf deren Erben nicht fortpflanzen; aber durch Erbschaft, durch Anererben des *Bacillus*, und der Ererbung der Disposition, der Ursache und der notwendigen Bedingung, aus deren Zusammenwirken die Krankheit entsteht, kann die Krankheit der Eltern in den Erben wieder erscheinen; hier aber müssen sich ihre Elemente erst vereinigen und den Prozeß der Eltern von neuem beginnen. Der *Bacillus* kann allein angeerbt, die Disposition allein ererbt werden, um im späteren Leben dann die nötige Ergänzung zu erwerben. *)

Für die Erblichkeit der **Syphilis** ist ebensowenig wie für die Ansteckung unter Erwachsenen eine Disposition erforderlich; es genügt die Übertragung des die Krankheitserscheinungen hervorrufenden, zwar nicht sicher nachgewiesenen, aber als Ursache unzweifelhaft anzunehmenden Mikrobions von den Eltern auf das Kind im Wege der Anererbung; ist aber auch erforderlich dafür, daß das Kind syphilitischer Eltern von ihnen die ansteckungsfähige Krankheit erhalte. Die *Syphilis hereditaria* tritt gewöhnlich schon manifest als kongenital auf, wenn nicht noch früher die Frucht mit

*) Ich bin hier dem nicht ganz korrekten Sprachgebrauche der Medizin gefolgt, wonach der *Bacillus* für die eigentliche Ursache, die Disposition für die notwendige Bedingung erklärt wird. Wenn die Disposition ebenso notwendig für den Erfolg ist, wie der *Bacillus*, so schwindet der Unterschied zwischen ihnen als Ursache und Bedingung. Der Funke ist Ursache, daß das Pulver bei seiner Annäherung explodiert, ist aber andererseits Bedingung dafür, daß die Spannkraft der Pulversubstanzen sich in lebendige Kraft umsetzt, während dann in dem Pulver die eigentliche Ursache der Explosion liegt.

oder ohne Zeichen der Erkrankung abgestorben ist. In einzelnen Fällen aber entfaltet das anererbte und daher kongenitale Kontagium erst nach längerer Latenz in späteren Jahren seine sichtbare Wirkung. Zweifelhaft dürfte es sein, ob gewisse Nutritionsstörungen einzelner Organe (Pankreas, Knochen), welche pathognomonisch für Syphilis hereditaria gehalten werden, eine weitere Folge seiner im Fötus sich geltend machenden Tätigkeit sind, oder von einer Entwicklungsstörung der elterlichen Keimteile herrühren, die von dem Mikrobion schon in den Vegetationsverhältnissen der syphilitischen Eltern ihre Quelle haben.

Was von der Syphilis in bezug auf die Erblichkeit gesagt ist, gilt auch für die anderen Infektionskrankheiten. Sie alle vererben sich nicht durch Fortsetzung der durch die Infektion entstandenen formativen und funktionellen Störungen der elterlichen Zellen durch die Keimzellen. Das den Geschlechtszellen und später dem Keime und dem Embryo beigegebene Mikrobion erzeugt in dem Kinde von neuem die Krankheit, die es in den Eltern veranlaßt hat.

Außer den genannten bezeichnet man noch eine größere Anzahl von Krankheiten als recht eigentliche erbliche, d. h. als solche, welche, einmal entstanden, auf dem Erbschaftsweg sich fortzupflanzen pflegen. Hier seien besonders **Geisteskrankheiten** ^{101—105}), **Gicht** ^{106—110}), **Diabetes** ^{111—112}), **Nervenkrankheiten** ^{113—116}) neben vielen anderen genannt. Der auf Grund des klinischen und mehr noch des ausgedehnten statistischen Materials erhobene Streit, ob die eine oder andere Krankheit hierher zu zählen sei, interessiert uns hier nicht. Es gibt unzweifelhaft erbliche Krankheiten. Die uns vorliegende Frage lautet: Ist es erwiesen, ist es eine Tatsache, daß die erbliche Krankheit selbst sich durch ihre Übertragung von dem Leidenden auf den Keim, sein künftiges Kind, fortsetzt? Ererbt das Kind die Krankheit seiner Eltern?

In der fortlaufenden Erbfolge können selbstverständlich die Krankheiten, soweit es sich nicht um eine Anererbung (s. o.) handelt, bei der Kontinuität des Keimplasmas direkt von Plasma zu Plasma als Anlage zur Krankheit sich fortpflanzen, aus der heraus dann bei der weiteren Entwicklung des Keimes, des Erben, die von der Norm abweichenden Anlagen ebenso zur Entfaltung kommen werden, wie sonst aus den gesunden die normalen. Es muß aber der Keim, damit er die Anlage fortpflanzen kann, sie zum erstenmal irgend woher erhalten haben, und diese erhalte er nach der Ansicht zahlreicher höchst verdienstvoller Naturforscher, im Gegensatz zu Weismann und seiner Anhänger, von der zum erstenmal erworbenen Krankheit eines ausgebildeten Individuums. Die **Gicht** ist eine erworbene Krankheit; erworben pflanzte sich die Krankheit des Erwerbers auf den Keim seines Kindes als Anlage fort, der Keim wird Individuum, die Anlage Krankheit des Individuums; von diesem geht sie wieder auf seinen Kindeskeim usw. über. Das Kind ist nicht etwa Produkt der Eltern, und die Krankheit daneben ein ihm beigegebenes selbständiges Wesen; aber das Leiden des Kindes ist ein Kind des elterlichen Leidens in dem früheren Sinne, wonach das Kind aus einer von den Eltern geschaffenen Anlage dazu entstanden sei und sich entwickelt habe. Die Vorstellung davon, wie sich die Krankheit als eine Anlage übertrage, läßt sich wohl in folgenden Sätzen, wenn nicht klar, nur weil sie selbst unklar, wie ich meine, ihrem wesentlichen Inhalte nach kurz wiedergeben: Der spezielle komplizierte Krankheitsprozeß, der, um ein solcher sein zu können, einen bestimmt ausgebildeten Mechanismus des Organismus voraussetzt, berührt

den Geschlechtskern nicht nur, wie er auch jeden anderen Kern leiden machen kann, sondern geht in ihn, der ein ganz anders konfigurierter Organismus ist, mit seinem ganzen Komplex der ineinander greifenden Tätigkeiten ein, indem er alle die den verschiedenen Organen, aus deren zusammenfassenden krankhaften Tätigkeiten der Prozeß besteht, entsprechenden Keimteile in einer ihrer Keimbeschaffenheit möglichen Weise derartig beeinflusst, daß sie ihn später dann selbst wieder reproduzieren. Der Vorgang solle sich in einer Art Wellenbewegung fortpflanzen. Wie die aus einer Anzahl von zusammenklingenden Tönen erzeugte eine Tonwelle in dem Cortischen Organe in ihre Komponenten wieder zerlegt werden kann, so werde auch jene Welle in den entsprechenden Organteilen des Eikernes zerlegt und von diesen aus in der späteren Entwicklung zu dem wirksamen Zusammenklang sich vereinigen. Aber die Wellenbewegung bedarf eines Trägers. Und diesem Verlangen glaubte Bouchard¹¹⁷⁾ durch die Annahme seiner von den kranken Teilen stammenden Sekrete genügen zu können. Weshalb wir dieser Erklärung nicht beistimmen können, haben wir bereits oben auseinandergesetzt.

Dieser Auffassung der Gicht und einer großen Anzahl der für die Erblichkeit in Anspruch genommenen Krankheiten ist eine andere gegenübergestellt. Der als Erster in einer Familie an ausgesprochener erblicher Krankheit, der Gicht z. B., Leidende kann in seinem Keime oder genauer Geschlechtskerne bereits Störungen der Ernährung und deren Folgen erfahren haben, welche zu der Gicht führen, aber auch zu andern homoeomorphen oder heteromorphen Krankheiten, wie Griesbildung, Fettsucht usw., oder unter Umständen auch wieder ausgeglichen werden. Er mag auch selbst durch seine Lebensweise solche Nutritionsstörungen sich erst zugezogen haben, aus welchen schließlich Gicht bei ihm selbst entsteht, und welche gleichzeitig in seinem Kindeskeime derartige, allerdings nur in ihren Folgen erkennbare Vegetationsabweichungen anregen, daß dieser, so krankhaft beanlagt, auch nach seiner Entwicklung dem entsprechende, innerhalb einer gewissen Breite sich bewegende anomale Erscheinungen zeitigt oder zeitigen kann. In beiden Fällen ist es dann die Kontinuität des Keimplasmas, durch welche sich eine einmal von den Eltern oder Voreltern erhaltene Anlage fortpflanzt, die sich dann in den aus dem Keimplasma hervorgehenden Individuen zur Krankheit entwickelt, ohne daß von diesen aus die Anlage wieder in den Keim übertragen zu werden brauchte. Hierin liegt allerdings die Anerkennung, daß der Geschlechtskern nicht absolut unbeeinflußbar von dem Verhalten seines Trägers nur nach seinen eigenen Gesetzen und Kräften fortlebe und sich entwickle, daß er, nicht nur dem großen Wandel der Natur wie alle übrigen Dinge und lebende Wesen unterworfen, aus dem jedesmaligen Wirte, für ihn eine *misera contribuens plebs*, wohl die Mittel seines Bestehens und seiner Proliferation schöpfe, nicht aber, daß er an dessen eigentümlichen *Miseria* selbst genau in derselben Weise teilnehme. Ei- und Spermakern können unter Abweichungen des Ernährungsganges vegetativ leiden, und es kann daraus später eine der elterlichen gleiche oder mehr oder weniger von ihr abweichende Krankheit hervorgehen, ohne daß aber der ganze unter einer bestimmten Krankheit zu fassende Vorgang sich ihm einpräge. Durch die Kontinuität des Plasmas setzt sich dann die Ursache der Krankheit für die aus dem Plasma hervorgehenden Individuen fort, und es entsteht der Schein, daß die Krankheit, in dem Kranken entwickelt, von Individuum zum Individuum, den Keim passierend, sich vererbe, während tatsächlich die

Anlage dazu mit dem Keime, von dem Keime zum Keime sich fortsetzt und das Plasma, das Individuum passierend, auf diesem seinem Wege in dem Individuum die Anlage zur Entwicklung bringt. Ist nun diese Art der Fortpflanzung von Krankheitsursachen schon verschieden von der fortlaufenden Übertragung der Krankheit selbst, so ist die zugestandene Möglichkeit ihrer einmaligen Übertragung von dem Individuum auf den Keim nicht identisch mit der Ererbung der Krankheit selbst, ebensowenig, wie die Anererbung des Tuberkelbacillus, der die Tuberkulose, gleichwie des Elters so des Nachkommen erzeugt, oder die Dispositions-Übertragung identisch wäre mit der Ererbung der Tuberkulose selbst.

In vielen vererblichen Krankheiten ist die scheinbare Ererbung auf die gleichzeitig für Elter und Kern gleich schädliche Ursache zurückzuführen, wie die durch den Alkoholmißbrauch entstehende Vererbung von Störungen innerhalb der Sphäre des Geisteslebens. Sogar die Trunksucht, die Krankheit, ist, wenn der Sohn sie von dem Vater erbt, nicht von ihm e erbt, sondern die Folge einer durch den im Blute des Vaters zirkulierenden Alkohol erlittenen Störung desjenigen Teils des Anlageteils des Plasmas zur Gehirnbildung, welcher für den Alkohol besonders empfindlich ist, und welche, wie das eine Mal zur Trunksucht, unter Umständen zu irgend einer anderen geistigen Krankheit führen kann. Das Leiden des Vaters und das des Kindes sind Geschwister derselben Abstammung.

In neuester Zeit hat die offenbar erbliche **Myopie der Schulkinder** wieder die Meinung von der Vererbung erworbener Eigenschaften neu belebt. Schieß¹¹⁸⁾ ist dafür eingetreten, daß die Schulmyopie erworben und dann zu einer erblichen Krankheit werden kann. Indessen ist es nach der Ansicht der meisten Ophthalmologen kaum zweifelhaft, daß sie aus einer erblichen Anlage entsteht, und zwar geht die Ausbildung zur Myopie in der Weise vor sich, daß die bei fast allen Kindern in der ersten Lebenszeit beobachtete Hypermetropie bei ihrem Fortschreiten zur Emmetropie, wie es normal ist, nicht auf dieser Stufe stehen bleibt, sondern darüber hinaus zur Myopie übergeht. In der Schule offenbart sich erst die Myopie, aus der Anlage entstanden. Daß aber eine Myopie, etwa aus dem fehlerhaften Gebrauch der Augen entstanden, als Anlage dazu in die Geschlechtszellen des myopisch gewordenen Schülers, aus welchen sein künftiges Kind hervorgehen wird, übergehe, ist durch nichts erwiesen oder bewiesen, und kann daraus, daß die Schulmyopie sich erblich fortpflanzt, nicht bewiesen werden.

Fehlten bisher die Beweise für die Ererbung während des Einzellebens der Eltern erworbener Krankheiten — waren es nur Deutungen, die man der in Betracht kommenden Krankheit gab und meinte mit Recht geben zu können, so schien die Frage endlich durch die berühmten Experimente Brown-Séquards¹¹⁹⁾ definitiv entschieden zu sein. Meerschweinchen werden nach Durchschneidung des Ischiadicus, Verletzung des Rückenmarks und ähnliche Eingriffe nach einiger Zeit „epileptisch“. Bei ihren Nachkommen können dann durch Reizung der sogenannten epileptogenen Zone epileptische Krämpfe hervorgerufen werden. Der Einwand gegen die daraus gezogene Schlußfolgerung, daß Bakterien bei diesen Verletzungen hätten eingedrungen sein können und das Gehirn dann, in gleicher Weise aber auch den Keim, geschädigt hätten, wurde dadurch beseitigt, daß auch ohne blutige Verletzungen, durch heftige gegen den Kopf geführte Schläge (Westphal¹²⁰⁾), derselbe Erfolg erzielt wurde. Wenn auch diese Angaben von einigen Experimentatoren nicht be-

stätigt wurden und von Sommer¹²¹⁾ geradezu als irrige bezeichnet worden sind, da die betreffende Krankheit keine wahre Epilepsie, sondern eine Reflexepilepsie sei und sich auch nicht vererbe, so sind doch von anderen Experimentatoren Brown-Séquards Beobachtungen wieder so vielfach als zutreffend anerkannt worden, daß wir vorläufig die Tatsache anerkennen wollen: Gewisse Verletzungen der Meerschweinchen können Epilepsie erzeugen und ihre Nachkommen dann Epileptiker sein. Aber das Experiment beweist nicht, was es beweisen will oder soll. Es widerspricht nur nicht der Ansicht, die der Experimentator von vornherein über den Zusammenhang der Erscheinungen sich gebildet hat, oder der Möglichkeit der Deutung, daß die durch die örtliche Verletzung entstandene Schädigung ihre Wirkung auf das Gehirn in der Erzeugung der epileptischen Krankheit entfaltet, und nun die Epilepsie es ist, welche sich auf den Keim überträgt, sei es die funktionelle Störung selbst, sei es die der funktionellen Störung zugrunde liegende Alteration der Gehirnssubstanz. Es reiht sich an die in der Pathologie von der Natur gelieferten Experimente, welche uns gelehrt haben, daß erworbene Krankheiten sich vererben können. Etwas bestechendes für die Deutung hat die strikte auf Epilepsie sich beschränkende Nachfolge der Krankheit. Würden den epileptisch gemachten Meerschweinchen Nachkommen entspringen, welche, wie nicht selten die epileptischen Menschen, auch Defekte in der Sphäre der Intelligenz oder Moral zeigten, so würden diese Erfahrungen noch mehr mit denen übereinstimmen, welche wir bereits in der Pathologie betreffs der Erbschaften besitzen. So wie es ist, ist die Erblichkeit des erzeugten Gehirnleidens durch die Natur des Meerschweinchens nur in seiner Form beschränkt; durch diese Beschränkung erweitert sich aber unsere Erkenntnis nicht über das hinaus, was wir aus unseren sonstigen Erfahrungen bereits gelernt haben, daß erworbene Krankheiten vererbt werden können; und der Mangel des Beweises, daß sie ererbt werden, daß die entstandene Krankheit in ihrer spezifischen Ausgestaltung die auf den Keim wirkende Ursache für die Entstehung derselben Krankheit in dem Kinde sei, ist durch das Experiment nicht gehoben. — Der Anspruch darauf, daß diese Deutung mehr als eine zulässige, daß sie die richtige, d. h. den Vorgang genau wiedergebende sei, gründet sich darauf, daß sie, die mögliche, die einzig mögliche sei, um in diesem Falle die Epilepsie des Kindes erklären zu können. Abgesehen davon aber, daß eine Erklärung, welche, wenn andere widerlegt sind, der Widerlegung Trotz bietet, wohl unserem Erklärungsbedürfnis einstweilen Genüge leistet, dadurch aber noch nicht die Gewähr ihrer Wiedergabe des tatsächlichen Zusammenhanges bietet, ist uns eine Erklärung gegeben, welche in anderweitigen allgemein anerkannten Tatsachen eine genügende Stütze findet. Ziegler¹²²⁾ gibt uns eine solche. Die Meerschweinchen unserer Laboratorien, sagt er, sind pathologische und nervöse Tierchen, die leicht in epileptische Zustände zu versetzen sind; es handelt sich hier wohl um die Erscheinung einer allgemeinen Dekrepitität, die sich bei Meerschweinchen aber besonders stark in nervösen Leiden äußert, in einer sogenannten allgemeinen reizbaren Schwäche. Die Gehirnerschütterung und die blutigen Verletzungen, welche die Eltern erlitten haben, werden sich sicher nicht in ihren Wirkungen auf eine isolierte, das Krampfzentrum nur betreffende beschränken, sondern auch ohne dessen Vermittelung auf die ganze Konstitution und den Zustand des Keimes einen deletären Einfluß ausüben, infolgedessen ein noch weniger

resistentes, die Reize in normalen Grenzen beantwortendes Geschlecht daraus hervorgehen wird.

Unsere Betrachtungen fassen wir in folgendem kurz zusammen:

Die fortlaufende Vererbung der Krankheiten erfolgt im allgemeinen durch die Kontinuität des Keimplasmas, mit dem täuschenden Scheine der jedesmaligen Ererbung von den Eltern her.

Die Vererbung durch den Keim kann durch die den Keim und seinen elterlichen Träger gleichzeitig treffende Schädlichkeit ihren Anfang nehmen und den Schein einer Ererbung erwecken.

Wenn erworbene Krankheiten durch den Keim im Kinde wieder erscheinen, so ist nicht erwiesen, daß der spezielle Krankheitsprozeß mit seiner Eigentümlichkeit in den Geschlechtskern, wie eine sich fortsetzende Welle, übergehend sich hier in eine Anlage dazu umwandelt, daß die Krankheiten **er**erbt werden. Wir werden nur zugeben, daß das Kranksein der Eltern eine Störung in der Ernährung und demnächstigen Entwicklung des Keimes zu verursachen vermag, welche unter den mannigfachen möglichen anomalen auch solche dem elterlichen Leiden ähnliche Vorgänge zur Folge haben kann.

Anlage und Disposition.

Wenn auch Anlage zu einer Krankheit und Disposition dazu gewöhnlich in gleichem Sinne gebraucht werden, das deutsche Wort auch nur eine Übersetzung des lateinischen, das lateinische nach französischer Sprachbildung im Französischen auch ohne Übersetzung beibehalten ist, so werde ich doch, da unter dem Worte, sei es lateinisch, sei es deutsch, zwei nicht identische Begriffe gefaßt werden, für den einen das deutsche, für den anderen das lateinische benutzen. Ich meine hiermit dem unterscheidenden Empfinden nachzukommen, das mir in der praktischen Medizin für die Wahl des einen oder des anderen Wortes oft bestimmend zu sein scheint. Bis der das richtige Wort suchende Gedanke in einem Adjectivum, deutsch oder lateinisch, den Unterschied fixiert haben wird, will ich das Verschiedene auch in einem verschiedenen lautenden Worte festhalten.

Unter **Anlage** verstehen wir eine derartige, in der Zellensubstanz bereits vorhandene Abweichung ihrer Lebensbewegung von der Norm, welche sich wandelnd durch die in ihr liegende Richtung aus sich selbst heraus früher oder später zu den Erscheinungen führt, oder führen kann, welche zu einem einheitlichen Bilde zusammengefaßt wir die der Krankheit nennen. Die Anlage, aus der die Krankheit sich entwickelt, ist nicht einer besonderen Substanz neben der normalen anvertraut, nicht ein Zustand der Ruhe oder des Schlummers, aus welchem die Zellen erst zu einer besonderen Bewegung erweckt werden müßten, noch auch die Krankheit selbst in ihrem minimalsten Bilde. Es ist dieselbe Zellensubstanz, welche die gesunde ist, wenn sie nicht eben krankhaft beanlagt ist. Es ist, um aus dem Zustande der Anlage herauszutreten, wenn auch im Hinblick auf die Krankheit ein Werden damit verbunden ist, weder ein besonderer Anstoß zum Beginnen dieser Bewegung nötig, noch eine andere Wendung, als die des Wandels, welche in ihrer eigenen Entwicklung liegt, die retardiert, beschleunigt, abgelenkt werden kann, oder auf ihrer Bahn bis zur ausgesprochenen Krankheit fortschreitet. Nicht der

Intensitätsgrad des krankhaften Vorganges gibt für ihn die Bestimmung ab, ob er die Anlage zur Krankheit sei, oder sie selbst schon; sie liegt in einer Verschiedenheit dessen, was ist, von dem, woraus es ein anderes durch einen Wandel, vergleichbar der epigenetischen Entwicklung, geworden ist. Demgemäß sind auch die von den normalen, typischen, abweichenden Erscheinungen, welche der Anlage zukommen, sichtlich oft ganz verschieden von denen der Krankheit selbst, wenn sie auch in vielen Fällen von uns überhaupt nicht erkannt werden können.

Jede Krankheit setzt selbstverständlich die Möglichkeit des Erkrankens voraus, aber nicht jede die Anlage zu ihrer Krankheit. Jede aber, die aus einer Anlage entsteht, entwickelt sich daraus im Wege des Wandels.

Die Betrachtung der **Gicht** möge das etwas deutlicher machen. Sie ist eine häufig durch eine Reihe von Generationen sich fortpflanzende Krankheit, die auch bei solchen Familienmitgliedern bisweilen auftritt, welche eine durchaus geregelte, einfache Lebensweise führen, mit gewissenhafter Vermeidung alles dessen, was als die Veranlassung zur Entstehung der Gicht angeschuldigt wird. Sie entgehen dieser Krankheit nicht, sagen die alten Ärzte, weil sie einmal die „angeborene Anlage“ dazu haben. Diese der Empirie entnommene Vorstellung, daß sie mit dieser Anlage von Erbschaftswegen behaftet sind, wird in unserer heutigen Sprache ausgedrückt lauten: In dem Geschlechtskerne oder genauer in den Determinanten des Kernes, aus welchen die ihnen entsprechenden Determinaten, die einstigen Träger des gichtischen Prozesses, in welchem Umfange immer gefaßt, hervorgehen, ist die Anlage dazu bereits als eine Erbschaft enthalten. Nicht als ein Ding, sondern als eine mit den in diesen Teilen stattfindenden normalen Lebensbewegungen nicht ganz konforme Bewegung werden wir die Anlage uns denken müssen. Von einem in minimalster Abstufung hier vorfindlichen wirklichen Gichtprozeß kann selbstverständlich nicht die Rede sein. Und niemand wird in dem gichtisch beanlagten Abkömmling schon während seiner embryonalen Entwicklung in irgend welchen Zellengruppen einen gichtisch zu nennenden Vorgang annehmen wollen. Zum Scherz könnte man vielleicht den Harnsäureinfarkt der Niere eine Arthritis neonatorum mit aberratio loci des Krankheitsproduktes nennen. Verschwunden kann die Anlage in diesen Perioden aber nicht sein; die neu entstandene würde dann eben nicht mehr die geerbte sein, aus der der Voraussetzung gemäß die Gicht in diesem Falle entstanden wäre. Sie wird in die Entwicklung der Zellen und Organe mit verflochten sein, zu jeder Zeit mit diesem Wandel sich selbst wandelnd, nur ohne daß die Abweichung der Bewegung von der Norm bei der Bildung der Gestalten und bei den ihnen zukommenden funktionellen Lebensbewegungen von irgend wesentlicher Bedeutung wäre, oder bemerkbar zum Ausdruck käme. Nach dem dann im weiteren Leben mit seiner Erhaltung und Fortsetzung verbundenen stetig verlaufenden Wechsel und Umsatz innerhalb der zu Organen und Systemen vereinigten Zellengruppen, deren von der Norm abweichende Lebensbewegungen bei den gichtisch beanlagten Individuen zu entdecken, der künftigen pathologischen Physiologie vorbehalten ist, tritt schließlich diese von der Norm abweichende Lebensbewegung, die nicht Gicht ist, mit dem Wandel der Zellen zum Altern der Zellen sich wandelnd, in funktionellen Erscheinungen zutage, die wir die Gicht nennen. Das Auswachsen der Anlage zur Krankheit ist ein Wandel im Werden aus ihr.

Unter **Disposition** verstehen wir den einen der für das Zustandekommen

einer bestimmten Krankheit notwendigen Faktoren. Man spricht auch wohl von einer Disposition zum Erkranken überhaupt, d. h. von der Leichtigkeit, irgendwelche Einwirkungen mit der Abweichung von der innerhalb der Gesundheit sich bewegendenden Reaktion zu beantworten. Davon sei hier abgesehen. Während die einen unter diesem Faktor nur eine Qualität verstehen, fassen die andern ihn als eine Quantität, die, variabel, je nach der Beschaffenheit der andern die Krankheit bedingenden Faktoren, bald in einem höherem Maße vorhanden sein muß, bald in einem geringeren vorhanden sein darf, um im Verein mit jenen die Krankheit zu ermöglichen; sie ist ihnen eine variable Größe. Dies ist aber nur eine ihr zukommende Eigenschaft, die über das, was sie ihrem Wesen nach ist, nichts aussagt. Damit etwas variabel groß sein könne, muß dieses etwas erst sein, welches variabel groß sein kann, eine Qualität eines Dinges, welche gemessen werden kann. Und eine Qualität ist es, womit die über Pathogenese in weiterem Umfange angestellten Untersuchungen, besonders der experimentellen Pathologie, sich beschäftigen, indem sie festzustellen gesucht haben, ob und welche Klassen und Spezies die Eigenschaft besitzen, für gewisse Krankheitsursachen überhaupt empfänglich zu sein, ob sie physiologisch dafür disponiert sind, oder nicht. Die Dispositionsfrage ist diesen Forschern zunächst eine Qualitätsfrage, Disposition ist Qualität.

Sicher festgestellt ist nach diesen Untersuchungen, natürlich nur in Erweiterung früherer Erfahrungen, daß die Individuen gewisser Klassen und Spezies der Tiere von bestimmten Krankheitsursachen mit mehr oder weniger Leichtigkeit ergriffen werden, von denen die anderer, nicht selten selbst der nächststehenden Spezies, durchaus befreit bleiben; jene nennt man disponiert, diese immun. Ebenso ist von zwei Klassen oder Spezies, die gleich empfindlich für ein bestimmtes Bakteriengift sind, die eine von ihnen empfindlich für ein anderes Gift, gegen welches die andere immun sich zeigt. So sind z. B. Pferde und Rinder gleich empfindlich für Tetanusgift (Tetanospasmin), für das Diphtheriegift hingegen Rinder unempfindlich, Pferde hochempfindlich. Gegen das Gift des Scharlachs, der Masern, woran Menschen leicht erkranken, sind die Tiere unempfindlich, gegen Tuberkulose veranlassende Bakterien sind außer dem Menschen auch fast alle warmblütigen Tiere empfänglich. Jedoch bestehen in der Tuberkulose-Empfänglichkeit der einzelnen Tierspezies sehr weitgehende Unterschiede je nach der Herkunft der infizierenden Tuberkelbacillen. So sind Rinder und Kaninchen für den Bacillus der menschlichen Tuberkulose („typus humanus“, Kossel und Weber¹²³)) gar nicht oder nur sehr wenig empfänglich (Koch¹²⁴), Baumgarten¹²⁵)), während Meerschweinchen exquisit empfänglich für diesen Bacillus sind; dagegen besitzen Rinder, Kaninchen, Meerschweinchen, wie überhaupt alle Säugetiere, eine sehr große Empfänglichkeit für den Bacillus der Rindertuberkulose („typus bovinus“, Kossel und Weber), gegen welchen andererseits die Menschen, insbesondere erwachsene, eine sehr große Resistenz bekunden (Baumgarten¹²⁶)). Vögel sind im allgemeinen sowohl gegen den menschlichen als auch gegen den Rinder-Tuberkelbacillus immun, hochempfindlich dagegen für den Bacillus der Geflügeltuberkulose; der Papagei jedoch ist sowohl für menschliche und bovine als auch für Geflügelbacillen empfänglich (Weber u. Bofinger, Rabino-witsch¹²⁷)). Kaltblüter sind völlig immun gegen den Bacillus der menschlichen, der Säugetier- und Geflügeltuberkulose, dagegen empfänglich für den Bacillus der Kaltblütertuberkulose („Fischtuberkulose“), während Mensch, Säugetiere und Vögel Immunität gegen diesen Bacillus an den Tag legen (Weber u. Taute¹²⁸)).

Der Mensch besitzt danach die Qualität, für den (menschlichen) Tuberkelbacillus empfindlich zu sein, er ist für Tuberkulose disponiert.

In der speziellen Pathologie der für bestimmte Krankheiten in diesem Sinne disponierten Gruppen bezeichnet man aber meistens die dazu gehörigen Individuen nicht *eo ipso* — weil ihnen zugehörig — disponiert für eine dieser Krankheiten, sondern erst dann, wenn das Individuum dem Eingreifen der Krankheitsursache eine besondere Empfänglichkeit entgegenbringt oder ihm eine ganz besonders günstige Gelegenheit dazu durch Beseitigung seiner natürlichen Schutzmittel bietet. Wo dieses fehlt, wo die Krankheit etwa durch eine überwältigende Masse eines die Krankheit erregenden Faktors hervorgerufen wird, etwa durch eine intravenöse Injektion von Bacillen, wird der Betreffende krank, obwohl nicht disponiert dazu in dem Sinne dieser Pathologen (Hueppe¹²⁹), Martius¹³⁰), Liebreich¹³¹), v. Unterberger¹³²), Schlüter¹³³) u. a.). Betrachten wir, um nicht zu sehr in Allgemeinheiten uns zu verlieren, diese Vorstellung von der Disposition an der jetzt von einem großen Teile der Ärzte für die Entstehung der **Tuberkulose** geforderten Disposition genauer, so wird etwa folgendes sich ergeben:

Die Zugehörigkeit des Menschen zu den für die Tuberkulose physiologisch disponierten Geschöpfen ist die Voraussetzung für die Möglichkeit seiner Erkrankung an Tuberkulose. Die Einwirkung des Tuberkelbacillus auf ihn ist die *Conditio sine qua non*, damit er eben an der Tuberkulose erkrankt. Das tatsächliche Erkranken erfordert aber noch die Erfüllung einer anderen Bedingung, das Vorhandensein eines besonderen Zustandes, einer Disposition, welcher die Tätigkeit des Tuberkelbacillus erst zur Wirkung gelangen läßt. Bestimmte Merkmale lassen sich nicht angeben, wodurch sie sich als solche charakterisiere. Nur, wenn wir sie unter gewissen Gesichtspunkten, welche wir aus den pathogenetischen Untersuchungen nicht zu alter Zeit gewonnen haben, betrachten, werden wir über ihre Beschaffenheit etwas weiteres, als daß sie gefordert scheinen müßte, aussagen können.

Das Bacterium muß in dem physiologisch disponierten Individuum den Boden für sein Gedeihen und demzufolge für seine schädliche Wirkung gegen die in dem Eigenleben der Zellen waltende Energie sich erobern, sei es durch die Intensität seiner eigenen Tätigkeit, sei es durch seine Quantität, *viribus unitis*; andererseits können auch mannigfache Veränderungen der Zellensubstanzen und ihrer Energien ihre Empfänglichkeit für die Tätigkeit des Bacteriums in verschiedenem Grade steigern, mag diese Steigerung der Reizempfänglichkeit im Grunde auch auf einer verminderten Lebensenergie beruhen. Sie selbst ist eine variable Größe, ebenso wie die der krankmachenden Fähigkeit der Bacillen. Ob in einem bestimmten Falle der Mensch tuberkulös wird, hängt davon ab, wie sich die Energie des Bacillus zu der der Zelle verhält: Die geringere Energie des Bacillus bedarf einer größeren Empfänglichkeit der Zelle, einer größeren Geneigtheit, seine Wirkung zu erfahren, und umgekehrt. Beide Faktoren stehen in einem in ihrer Energie sich ergänzenden Verhältnis. Behauptet nun die klinische Medizin, weder die durch die Luft verbreiteten noch die den Nahrungsmitteln anhaftenden oder angeerbten oder geerbten Bacillen können einen sonst gesunden Menschen tuberkulös machen, so schließt sie sich damit dem wahren und geistreichen Ausspruche, die Infektion ist keine Injektion, an und behauptet, die bei unseren Lebensverhältnissen immerhin nur in geringen Mengen und wohl mit geringer Giftigkeit den Menschen treffenden, angeerbten, geerbten oder später erworbenen Tuberkel-

bacillen besitzen nicht die auslösende Kraft, die den massenhaft injizierten innewohnt, um ihn krank zu machen; von dem Menschen müsse, damit rebus sic stantibus die Wirkungsfähigkeit der Bacillen bei ihm zum vollen Austrage komme, seinerseits noch etwas beigetragen werden. Was er beiträgt, die Disposition, ist aber nicht eine neugeartete, ihm sonst fremde Reaktionsweise, die ihm erst aus einem bestimmt begrenzten krankhaften Zustande erwächst, sondern die Bereitstellung der stets in ihm liegenden Angriffspunkte für den Bacillus durch eine in umgekehrtem Verhältnisse zur Bacillenenergie stehende Reizempfindlichkeit der Zellen für das Gift des Tuberkelbacillus oder die Beseitigung der in dem Eigenleben der Zelle gegebenen Hindernisse. In der Erfüllung dieser Bedingungen wird die Disposition des Menschen für die Tuberkulose zur Disposition des Individuums für dieselbe.

Daß die pathologische Disposition für die Tuberkulose im Einzelleben erworben werden kann, ist ebenso wenig zu bezweifeln, wie andererseits ihre Erbllichkeit. Die Vorstellung aber, die angeborene pathologische Disposition entstehe dadurch, daß der durch die elterliche Krankheit geschaffene Zustand in der Form der Disposition zu derselben Krankheit auf den Keim übergehe, oder der Prozeß selbst in irgend einer Weise wie in eine potentielle Energie gewandelt darin erscheine, werden wir endgültig aufgeben müssen. Wird das Kind eines an ausgebildeter Tuberkulose leidenden Elters mit einer Disposition zur Tuberkulose geboren und ist es nicht deshalb schon disponiert zur Tuberkulose, weil Elter und Kind Zweige desselben krankhaft disponierten Keimes sind, hat der kranke Elter selbst erst die Disposition erworben, so ist wohl zu verstehen, daß der Geschlechtskern unter der Krankheit gelitten hat, ebenso wie er unter dem Typhus, der Pneumonie, der Influenza des Elters gelitten haben wird. Aber niemand wird von diesen Leiden der Eltern her dem Kinde eine Disposition zum Typhus usw. zuschreiben, warum dann von dem Leiden der Eltern an Tuberkulose eine Disposition des Kindes zu ihr? Auch von anderen Krankheiten, z. B. der Syphilis der Eltern, nimmt man ja willig an, daß sie in den Nachkommen, welche nicht syphilitisch sind, eine Disposition zur Tuberkulose erzeuge, daß der Keim teilnehme an den Nutritionsstörungen, welche die aus ihm hervorgehenden Zellen, abgesehen von dem etwa übertragenen spezifischen Gifte, auch für die Aufnahme des Tuberkelbacillus empfänglich machen. In der Familientuberkulose, die nicht schon hinlänglich durch die Gemeinsamkeit der Lebensverhältnisse, oder noch mehr durch die Kontinuität des Keimplasmas erklärt werden kann, entsteht die Disposition der Nachkommen durch eine Nutritionsstörung des Keimes, welcher, wie auch die nicht selbst in tuberkulöse Degeneration geratenden Teile des Gesamtkörpers davon betroffen werden, leidet, aber nicht anders leidet als durch manches andere elterliche Kranksein. Aus der Verzichtleistung auf die Vorstellung der früher angenommenen Erbschaft der Tuberkulose selbst werden wir das nur ihr zukommende Vermächtnis der Disposition wenigstens zu ihr nicht für sie herauszuretten vermögen. Sie ist mit eingeschlossen in die Fälle, in welchen krankhafte Eltern bei Lebzeiten ihren Kindern die Disposition zur Tuberkulose vererben können. Denn mannigfache verschiedene Ursachen können von den Eltern her eine darin übereinstimmende Wirkung auf den Keim ausüben, daß die aus ihm sich entwickelnden Zellen eine über das gewöhnliche Maß hinausgehende Empfänglichkeit dem Bacillus bieten — eine Disposition, durch ihn tuberkulös zu

werden. Da der Ubiquität des Bacillus die Multiplizität der Ursachen, welche die Zelle zur Aufnahme des für das Zustandekommen der Tuberkulose nötigen Bacillus geneigt machen, entsprechend entgegenkommt, und da die Tuberkulose die bei weitem häufigste chronische Krankheit ist, so wird sie auch die numerisch größte Zahl der Disponierten liefern und dadurch den falschen Schein erwecken, als ob ihr durch ihre Besonderheit vor allen andern diese Fähigkeit zukomme. Für das Verständnis der Disposition als eines die Ansiedelung des Bacillus und seine darauf folgende Tätigkeit begünstigenden Momentes, worauf anderweitige Erfahrungen aus dem Studium der Pathogenese dringend hinweisen, mag noch eine besondere Bemerkung hier ihren Platz finden. Wie nach der jetzt wohl allgemein angenommenen Seitenkettentheorie einzelne Teile einer Zelle besondere verwandtschaftliche Beziehungen zu gewissen Giften haben, verschiedene zu verschiedenen, so wird auch ein besonderer Teil der Zelle zu dem Gifte des Bacillus eine ausgesprochene Beziehung besitzen. Aber diese immerhin nicht so kräftige Beziehung wird dann zu einer wirksamen Vereinigung führen, wenn (ich rede hier nur von der Disposition) dieser Teil der Zelle, in seiner Eigentümlichkeit der Rezeptionsfähigkeit für das Gift des Bacillus lebhafter erregt, dieses willig und in größerer Masse aufnimmt; von wo aus es dann zur weiteren Wirkung auf die anderen Teile der Zelle sich ausbreiten kann. Und ist es nicht ein Teil der Zelle, so mag es einer der Zustände sein, welche die lebende Zelle in stetem Wechsel durchläuft. Darin dürfte das Punctum saliens dieser Disposition liegen. Durch das zwischen diesem Zellen-teile oder dieser Zellenbewegung und dem Gifte des Bacillus bestehende Verhältnis erhält der Bacillus eine spezifische Bedeutung, womit aber weder gesagt ist, daß er nicht noch andere Wirkungen verschiedener Art aus sich herausgehen lassen könne, daß sein Verhältnis zu der Welt, in der er lebe, sich darin erschöpfe, noch auch, daß die so disponierte Zelle übrigen Einwirkungen gegenüber sich verschlüsse. Nicht unangemerkt mag es bleiben, daß den betreffs der Disposition eben ausgesprochenen Anschauungen auch in den zum Zweck der Immunisierung früher und in neuerer Zeit unternommenen Versuchen ähnliche als leitende Motive sich erkennen lassen.

Es ist verständlich, daß die Häufigkeit des Erkrankens des Menschen, wie von der Steigerung der Disposition dazu, da sie doch nur Disposition ist, auch von der größeren oder selteneren Gelegenheit, mit dem anderen die Krankheit auslösenden Faktor in Kontakt zu kommen, bestimmt wird. Eine Fernwirkung gibt es hier nicht. Trotz der großen physiologischen Disposition der Menschen, auf das Milzbrandgift mit Erkrankung zu reagieren, die für diesen Effekt durchaus nicht einmal erhöht zu werden braucht, kommt diese Krankheit bei dem Menschen selten vor, weil er selten Gelegenheit hat, mit dem Bacillus in Berührung zu kommen. Je mehr Menschen Gelegenheit nehmen, in Berührung zu kommen mit dem Syphilisgift, umso mehr erkranken an Syphilis.

Bei der großen Verbreitung krankmachender Bakterien, ursächlicher Faktoren gewisser epidemischer Krankheiten, durch die Luft bedarf es nach Ansicht der meisten Pathologen keiner andern als der physiologischen Empfindlichkeit für das Gift und der physiologischen Beschaffenheit der dasselbe aufnehmenden Organe, damit viele erkranken; die große Gelegenheit, mit dem betreffenden Gifträger in Berührung zu kommen, genügt. Wer innerhalb dieser mit ihnen geschwängerten Luft sich bewegt und erkrankt, erkrankt leichter als der Außenstehende, nicht weil er dazu mehr **disponiert**, sondern

dem Infiziertwerden mehr **exponiert** ist (Cornet¹³⁴)). Ebenso wie derjenige, welcher in der Schlacht mitten im Kugelregen steht, mehr als andere Gelegenheit hat, mehr dazu exponiert ist, von einer Kugel getroffen zu werden, aber nicht mehr dazu disponiert ist, sie aufzunehmen, sie auf sich zu ziehen; oder wie derjenige, welcher längere Zeit lebt, mehr Gelegenheit hat, von Fährlichkeiten betroffen zu werden, als der Kurzlebende, aber darum nicht von seiner Seite eine größere Disposition dazu, als dieser. Genügt nach der gemeinhin geltenden Ansicht in solchen Fällen bei Andringen des Giftträgers die physiologische Empfindlichkeit der Zelle für das betreffende Gift und die physiologische Beschaffenheit der ihre Träger aufnehmenden und durchlassenden Organe, um die Krankheit zu erzeugen, eine besondere, eine krankhafte, Disposition also dazu nicht nötig ist, so ist doch der um die Hygiene hochverdiente Pettenkofer¹³⁵) aus seinen epidemiologischen Forschungen heraus zu der Überzeugung gelangt, daß in einer der schwersten und früher so häufigen Epidemien, der **Cholera**, außer dem jetzt bekannten *Vibrio* noch eine besondere zeitlich-örtliche Disposition dazu gehöre, damit der einzelne und viele einzelne durch ihn erkranken. Diese Lehre, zu deren Bekräftigung das von dem Begründer an sich selbst angestellte, seine Überzeugungstreue besiegelnde Experiment¹³⁶) wenig beitragen kann, ist durch die streng wissenschaftliche induktive Herleitung aus anerkannten Tatsachen gewonnen und hat dieserhalb auch die verdiente Anerkennung derjenigen sich erworben, welche vor dem Glanze der Entdeckung des Cholera*vibrio* alles übrige zu übersehen anfangs nur zu geneigt schienen. Hiernach und aus den weiteren diese Auffassung bestätigenden Erfahrungen können wir folgern, daß der Cholera*vibrio* in den ganz gesunden Digestionsorganen des Menschen nicht die Bedingung seiner Ansiedelung und des weiteren Gedeihens in Ernährung und Proliferation finde, daß er hierfür eine Stimmung oder vielmehr Verstimmung der Unterleibsorgane resp. des Darms verlange, welche nur zu Zeiten und dann auch nur an vielen oder sehr vielen Orten, aus uns noch unbekannten Veränderungen innerhalb der weit verbreiteten, unser ganzes Leben beeinflussenden und mit bedingenden terrestrischen und atmosphärischen Zustände entstehe. Unter solcher Einwirkung erst erschließt sich die nur den menschlichen, nicht anderen tierischen, lebenden Zellen zukommende Fähigkeit, dem Cholera*vibrio* die Bedingungen seines erfolgreichen Gedeihens zu bieten. Ist der Mensch nicht erst durch die zeitlich-örtliche Disposition disponiert, so könne er das Fremdwesen in sich tragen, und trage es oft in sich, wie jedes Tier, ohne zu erkranken; weder eine seröse Verblutung noch eine genügende Giftbildung trete ein.

Von diesem Standpunkte aus erhebt sich nun die Frage, ob, was für die Cholera gelten soll, wir nicht auch für andere der epidemischen Krankheiten, **Masern, Scharlach** usw. in Anspruch nehmen dürften. Man stellt sich gewöhnlich vor, nach dem Erlöschen einer solchen Epidemie erhalte sich der Ansteckungsstoff irgendwo und wie — er ist uns ja kein Mädchen aus der Fremde — in kleinen Massen, um gelegentlich einmal hie und da (sporadisch) sich bemerkbar zu machen, habe aber keine große Wirkung, weil die Bevölkerung, durchseucht, in sich den, wie man jetzt sagt, schützenden Antikörper trage; erst wenn eine neue Generation wieder hinzugekommen, nicht bewehrt mit dem Anti durch überstandene Krankheit, finde der lebende Ansteckungsstoff genügendes menschliches Material, um mit ihm eine Epidemie in Szene zu setzen. Aber die große Geschichte der Epidemien widerspricht

dem. Verhielte es sich so, wie eben gesagt ist, so müßte man erwarten, daß in den neuen Jahrgängen, wenn auch nur ein Kind dieser Reihe an Masern z. B. erkrankte, bei der so leichten Verbreitung des angenommenen Mikrobions alsbald alle Kinder davon betroffen werden; von der Natur alljährlich die Neugeborenen mit diesem Stoffe infiziert werden würden, wie wir sie alljährlich künstlich mit dem Pockengifte infizieren. Dem ist aber nicht so. Jahrelang setzt sich oft die Krankheit in einer Bevölkerung mit wenigen, meistens leicht verlaufenden Fällen fort, um sich dann plötzlich einmal zu einer gewaltigen Höhe weiter epidemischer Verbreitung mit bald gutartigem, bald höchst bösartigem Charakter zu erheben. Sollten wir danach nicht Bedenken tragen, hierin den Erfolg einseitig abhängig zu machen von einem kräftigen Aufschwung mikrobieller Lebensenergie? Nicht die Wahrscheinlichkeit zugeben, daß die Reagenzerscheinung der menschlichen Körper dieser jüngeren Generationen auf den Ansteckungsstoff erst dann in großer Ausdehnung als Epidemie sich zeigt, wenn eine weit verbreitete zeitlich-örtliche Disposition den empfangenden Körper vorbereitend für das Reagens empfindlich gemacht hat? Mit dieser Auffassung, welche bei dem Triumphzuge der neueren Bakteriologie zurückgetreten war, weisen wir auch den mikrobiell Erkrankenden nur wieder in sein Abhängigkeitsverhältnis von der ganzen ihn umgebenden Natur, welche in dem Wechsel ihrer Lebensbewegungen ihn auch rücksichtslos (denn „unfühlend ist die Natur“) ungünstig für den Kampf gegen ein seine Gesundheit bedrohendes Wesen beeinflußt.

In andern Fällen wird, ohne daß durch die gesteigerte Empfindlichkeit der Zelle eine Disposition für die Erkrankung entstanden ist, sie dadurch gegeben, daß mit Durchbrechung der natürlichen Schutzwehr den Gifträgern der Zutritt zu den Zellen ermöglicht, ein Wirkungsgebiet für ihre Tätigkeit eröffnet wird. Mit Verletzung der äußeren Haut, der Schleimhaut, der Eröffnung der Lymphbahnen, der Blutgefäße, wird der so Verletzte nun disponiert für Sepsis und ähnliche Krankheiten. Insbesondere geschieht dies oft in Ausübung der Heilkunst, in der Chirurgie. Der operierende Arzt ist ebenso von den Krankheitserregenden Bakterien umgeben, wie der der Operation sich unterwerfende Patient, seine Gewebszellen reagieren ebenso auf Bakterien mit Krankheit, wie die seines Patienten. Aber dieser ist nun disponiert für die Krankheit, weil das Hindernis des Zutrittes der Bakterien zu den dafür empfindlichen Zellen durch den Arzt beseitigt ist; der Arzt dagegen nicht, solange er sich nicht selbst verletzt und sich dadurch in den Zustand der Disposition versetzt, in den er seinen Patienten gebracht hat. In die Disposition, in welche der Operierte durch die Kunst des Arztes versetzt wird, ist jede Puerpera durch die Kunst der Natur, welche den innigen Zusammenhang zweier lebender Wesen trennt, versetzt. Gelingt es jenem, die Gefahr, die er in der Disposition heraufbeschworen, durch seine Kunst aseptischen Verfahrens von dem Verwundeten abzuwenden, so dieser durch ihre natürlichen Mittel der Abwehr eindringender Krankheitserreger, wenn nicht die Schuld des Menschen sie illusorisch macht.

Immer exponiert den betreffenden Bakterien, krank oder gesund, um durch sie in einer eigentümlichen Weise zu erkranken, wird hier der Mensch dazu erst disponiert durch die Erhöhung nicht seiner natürlichen Empfindlichkeit gegen sie, sondern seiner Empfänglichkeit für sie durch ein vorbereitendes, an seinem Körper sich vollziehendes Ereignis.

Die Fähigkeit des Menschen, durch gewisse Infektionsstoffe zu erkranken

seine physiologische Disposition dafür, wird also in der Pathologie gewöhnlich erst dann eine Disposition dazu genannt, wenn von seiten des menschlichen Körpers eine dem Infektionsstoffe gegenüber erhöhte Empfänglichkeit oder Empfindlichkeit angenommen wird. Sie pflegt demgemäß bei einer Masernepidemie z. B. nicht von einer Disposition dazu zu sprechen; nur gelegentlich erinnert sie sich der physiologischen Disposition: Wenn ein Kind unter vielen kranken Kindern gesund bleibt, heißt es wohl, es sei nicht disponiert dazu, es besitze nicht die den Kindern zukommende Empfindlichkeit dafür. So auch für einige andere epidemische Krankheiten, wie Keuchhusten, Scharlach, bei welchen die Vorstellung der Ärzte, daran zu erkranken, setze nur den normalen, physiologischen Zustand voraus — daran nicht zu erkranken, verlange eine besondere Disposition — in der bekannten Volksmeinung, jeder Mensch müsse sie einmal durchgemacht haben, sie gehören in den gewöhnlichen Lebenslauf des Menschen, sich wiederfindet. Erst dann, wenn die für das bestimmte fremde Agens dem menschlichen Körper überhaupt mögliche Empfänglichkeit, die als notwendig vorhanden vorausgesetzt werden muß, gerade für dieses durch irgendwelche Umstände erhöht ist, nennt die klinische Pathologie, wie gesagt, den Menschen zu der Krankheit, zu deren Entstehung das betreffende Agens nötig ist, disponiert. Und dies ist es, diese von seiten des Menschen dem Fremdwesen entgegengebrachte, durch mannigfache Ursachen gesteigerte Empfindlichkeit, die Disposition ist es, welche die klinische Pathologie, indem sie sich bemüht, die Krankheitsursachen gegeneinander abzuschätzen, dem dominierenden Einflusse der Fremdwesen gegenüber wieder hoch bewerten zu müssen glaubt. So verlangt sie jetzt wieder mit Nachdruck ihre besondere Disposition des menschlichen Individuums, damit es auch wirklich an der Tuberkulose erkrankt; seine bloße Zugehörigkeit zu den tierischen Wesen, welche durch den Tuberkelbacillus tuberkulös werden können, reiche nicht aus dafür, daß er durch die gelegentliche Aufnahme dieses Bacillus erkrankt. Die gegen diese Ansicht erhobene Berufung darauf, daß, da wir erfahrungsgemäß die Individuen der anderen, der tuberkulösen Erkrankung fähigen Tierklassen, ohne daß noch eine besondere Disposition nötig sei, durch Applikation des Bacillus beliebig tuberkulös machen können, auch das menschliche Individuum ohne eine besondere Disposition durch den Bacillus, in seinem gegenwärtigen Bestande und seiner Energie, erkranken werde, sei nicht stichhaltig. Der Analogieschluß sei nicht richtig, da die Natur mit dem Quantum des Materials, mit dem sie arbeite, nicht denselben Effekt erzielen könne, den wir mit unserem nach Belieben gewählten Quantum zu erzwingen verständen. In diesem Sinne hat auch die epidemiologische Forschung der Cholera die Forderung einer Disposition für diese Krankheit geltend zu machen gewußt, d. h. des dem Bacterium den geeigneten Wirkungskreis bietenden Zustandes, den dem Menschen unter allen Tieren allein aus der ihm eigentümlichen Natur unter Umständen hervorgehen zu lassen möglich ist. Wenn in diesem Sinne weiter für verschiedene andere Krankheiten noch eine bald stärkere, bald geringere Disposition gefordert wird, so wird man schließlich auch auf einen Nullpunkt der Skala der pathologischen Disposition kommen, z. B. bei den Masern und einigen andern Krankheiten, bei welchen die pathologische Disposition mit der physiologischen zusammenfällt; die Fähigkeit des Menschen, an ihnen erkranken zu können, ist hier genügend, damit er bei gelegentlichem Zusammentreffen mit dem Infektionsstoffe wirklich erkrankt. Daher gehen Pathologen zu weit, die im Prinzip für jede bakterielle Erkrankung gleichwie die Gegenwart des

Fremdwesens, so auch ihre Disposition, die gesteigerte Empfänglichkeit seitens des Empfängers, als notwendigen Faktor verlangen, zumal auch im gesunden, normalen Zustande die Empfänglichkeit individuell ja sehr verschieden ist.

Nach diesen Ausführungen wird der Unterschied zwischen Anlage und Disposition deutlicher hervortreten. Während diese den Zustand bezeichnet, aus welchem erst bei Hinzutritt eines zweiten für die Entstehung der Krankheit nötigen Faktors sich diese bildet, ist die Anlage der Zustand, aus welchem ohne diesen die Krankheit unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen sich entwickeln wird. Der Skrofulöse der heutigen Zeit befindet sich in einem Zustande, daß er durch den Zutritt des Tuberkelbacillus, und nur durch diesen leicht tuberkulös wird, er ist disponiert dazu; der Skrofulöse früherer Zeit hatte die Anlage tuberkulös zu werden.

Nachdem wir an der Lehre der Infektionskrankheiten hauptsächlich den in der Pathologie mit dem Ausdrucke Disposition verbundenen Sinn klar zu legen und sie auf ihre physiologische Grundlage zurückzuführen unternommen haben, wollen wir diejenigen Gruppen in kurzer Übersicht betrachten, in denen die Individuen vermöge ihrer Zugehörigkeit dazu eine größere Geneigtheit, auf bestimmte Krankheitsursachen leicht zu reagieren, zeigen, und dann solche Zustände besprechen, welche selbst krankhaft, die Entstehung anders gearteter Krankheiten begünstigen, wie sie unter den Begriff der „disponierenden“ von Alters her subsumiert zu werden pflegen.

In erster Reihe stehen die **Rassen** ^{137–140}).

Bei der Bestimmung der Rasseeigentümlichkeit ist es gewiß oft schwer, darüber eine Entscheidung zu treffen, ob manche der Rasse zugeschriebenen Eigenschaften ursprünglich und unter allen Umständen ihr zukommen, wie Hautfarbe, Form der Gesichtsknochen, Haare, oder ob sie erst unter den äußeren Umständen, unter denen ihre Geschlechter durch Jahrhunderte und Jahrtausende sich fortgesetzt haben, entwickelt sind, und jetzt uns als Rasseeigentümlichkeit erscheinen. Abgesehen hiervon hat man bei den Angaben über Disposition verschiedener Rassen zu verschiedenen Krankheiten gewöhnlich die hygienischen Verhältnisse des Stammlandes, in dem die Rasse lebt, ihre Kulturstufe, Lebensgewohnheiten, Beschäftigung usw., in andern Fällen wieder die Bedeutung der Akklimatisation nicht genügend berücksichtigt. Zu wenig noch hat man aus der Geographie der Krankheiten und der Kulturgeschichte der Völker in dem Urteil darüber vorsichtig zu sein gelernt. Nur da, wo man die Rassen unter gleiche Bedingungen gesetzt miteinander vergleicht, kann man einen gültigen Schluß aus der Sterblichkeitsziffer, der Zahl der Erkrankungen und dem Verlaufe der Krankheit auf die der Rasse zustehende Eigentümlichkeit einer Disposition ziehen; darüber entscheiden, ob die den Typus der Rasse charakterisierenden, dauernd sich fortpflanzenden Eigenschaften auch in bezug auf Erkrankungen das Menschengeschlecht auseinander trennen. Einige, wenn auch nur wenige Tatsachen lassen sich aus der mit der nötigen Kritik entworfenen Statistik als gesichert entnehmen.

Für das gelbe Fieber ist die schwarze Rasse nach dem Ausspruche einiger Beobachter fast immun zu nennen, und die Volksstimme der von dem gelben Fieber heimgesuchten Gebiete sagt zustimmend, daß ein Viertel schwarzen Blutes mehr gegen diese Krankheit schützt, als die Vaccination gegen die Pocken. Zur Bestätigung dieser allgemeinen Ansicht besitzen wir nun eine Erfahrung, die wie aus einem mit allen Kautelen angelegten Experimente her-

vorgegangen und gesichert erscheint. Während der französischen Mexico-Expedition wurde das französische Korps, die algerischen, also auch arabische Elemente enthaltende, Bestandteile mit einbegriffen, in Vera-Cruz von dem gelben Fieber decimiert; ein Negerbataillon von 453 Mann, aus Dufour stammend, verlor dabei nicht einen Mann (Bourcy¹⁴¹)).

Nach anderen Beobachtungen ist der Neger nicht in so hohem Grade widerstandsfähig. Denn die importierten Neger der Antillen litten bei den Gelb-Fieber-Epidemien zwar wenig; im Jahre 1878 in Jamaica und 1880 in Senegal beteiligten sich aber die Farbigen daran nicht unerheblich: Zu unserer Belehrung besonders durch die Mulatten, die durch ihre Verwandtschaft mit den Weißen viel weniger widerstandsfähig als die Neger, durch ihre Verwandtschaft mit den Schwarzen weit mehr widerstandsfähig sich zeigten als die Weißen. Wir dürfen nach alledem wohl die schwarze Rasse für weniger disponiert, an gelbem Fieber zu erkranken, halten, als die anderen Rassen. Nach A. v. Humboldt sollen auch die kupferroten Indianer vom Gelbfieber fast immer verschont bleiben (Weiß¹⁴²)).

Nachdem wir Insekten als die notwendigen Übermittler gewisser die Krankheit erregender Lebewesen kennen gelernt haben, ist es denkbar, daß unter diesen eines, die *Stegomyia fasciata* (Reed, Caroll u. Agramonte¹⁴³), Finlay¹⁴⁴), Havelburg¹⁴⁵) u. a.), angelockt durch die weiße Farbe und abgestoßen durch den, dem Schweiß und Talgdrüsen entstammenden, eigentümlichen Geruch und Geschmack mit Vorliebe die Haut der Weißen aufsuche, um daraus seine Nahrung zu entnehmen und zum Entgelt dafür ihn mit dem Krankheitserreger des gelben Fiebers beschenke.

An der so gefährlichen Schlafkrankheit¹⁴⁶), die in den Sumpftegenden Äquatorial-Afrikas heimisch ist, sollen hauptsächlich die Farbigen leiden. Der Übermittler des Krankheitserregers (*Trypanosoma gambiense*, Dutton¹⁴⁷), Castellani¹⁴⁸)) ist eine Stechfliege, *Glossina palpalis*. Sie mag gerade durch die Eigentümlichkeiten der Haut der Schwarzen, welche der *Stegomyia* weniger angenehm waren, in der Wahl ihres Nahrungsgebietes bestimmt werden. Sah doch auch Darwin die Kopflaus der Neger und Polynesier sich niemals auf dem Kopfe der englischen Matrosen ansiedeln.

Die Anopheles-Mücke, der Überträger der Malariaparasiten, scheint weniger wählerisch, allen Farben gleich geneigt zu sein.

Sehen wir in dem Obigen einen Unterschied der Disposition für gewisse Krankheiten an die Rasse geknüpft, so wollen wir uns doch bewußt werden, daß mit den neueren Entdeckungen unsere frühere, allgemein verbreitete Auffassung über die Bedeutung der Rasse in dieser Beziehung einen Wandel oder doch eine weitere Einschränkung erfährt. Die Hautfarbe enthält gewiß einen, und einen hervorragenden, Bestimmungsgrund für die Rasseverschiedenheit. Aber wir betrachten sie als eine Teilerscheinung der aus der ganzen inneren Bildungsrichtung des Rasse-Menschen herausgestalteten Erscheinungsformen, und an dieses innere Wesen pflegten wir zu denken, wenn wir die Dispositionen an die verschiedenen Rassen verteilten. Jetzt werden wir dahin gewiesen, sie von innen nach außen zu verlegen, an eine Determinate, statt in die Gesamtheit der Organisation. Wenigstens ist bis jetzt nichts sicheres davon bekannt, daß die Individuen, durch die Haut einmal infiziert, je nach der Verschiedenheit der Rasse verschieden dagegen reagieren.

Wenn auch eine Statistik aus Peru (Bordier¹⁴⁹)) das Verhältnis der Sterb-

lichkeit der verschiedenen Rassen infolge der Phthise in der Skala: Indianer 1, Mestizen 13, Weiße 34, Neger 48 auf je 1000 Individuen der Rasse angibt, so stimmen doch die meisten Beobachter darin überein, daß Neger und Indianer prozentisch in weit größerer Zahl an Tuberkulose zugrunde gehen, als die Weißen — Creolen und Neueingewanderte — und pflegen danach diesen Rassen eine größere Disposition zur Tuberkulose zuzuschreiben. Es ist aber sehr zu bezweifeln, daß die Rasseeigentümlichkeit hierfür anzuschuldigen sei. Überall, wo die europäischen Völker, also Indogermanen, mit andern um vieles weniger gebildeten Rassen in Wettbewerb getreten sind, ihren Lebensgewohnheiten sie entfremdet und durch die Überlegenheit der Kulturmittel zur sozialen Botmäßigkeit gezwungen haben, nehmen diese, in ihrer Masse weniger geneigt, sich zu akkulturisieren, gewöhnlich nur die Laster des Kulturmenschen an und gehen daran zugrunde. Es ist neben andern vorzüglich der Alkohol und zum Teil auch die Syphilis, die ihre Gesundheit untergraben und sie der Tuberkulose zuführen.

Was über Disposition und Anlagen ganzer Völkerschaften und Nationen zutreffend gesagt wird, betrifft die der Rasse natürlich möglichen Eigenschaften, welche die, die Völkermassen zu charakteristischen Nationalitäten zusammenfassende und sie formende Geschichte gebildet hat. Wenn die Geschichte Kinder derselben Rasse, die einen hierhin, die andern dorthin in die verschiedenen Weltgegenden geführt hat, wo sie auf Grund der vorhandenen natürlichen Verhältnisse ihre weitere Entwicklung nehmen und zu bestimmten Beschäftigungen und Lebensgewohnheiten gelangten, so entwickelte sich daraus ein Kulturleben, welches mit seinen Eigentümlichkeiten auch manche eigentümliche Dispositionen zu Krankheiten zeitigte. Das ist es, weshalb die, die europäischen nördlichen Meeresgestade bewohnenden Indogermanen so vorzugsweise an Gicht, Gries- und Steinbildung leiden, gegenüber den der gleichen Rasewurzel entstammenden Bewohnern des südlichen Europas am Mittelmeerbecken; beruht es doch auf Gegenseitigkeit des Gebens und Empfangens, daß Italien-Griechenland durch die Indogermanen wurde, was es wurde, und diese Graeco-Romanen wurden durch das Land, das sie bevölkerten; wie die britischen Inseln das heutige England durch die Indogermanen wurden, und diese die heutigen typischen Engländer durch ihre Inseln. Aber die den Umständen nach schwankenden und, durch die Geschichte anerzogen sich verändernden Eigentümlichkeiten dürfen wir nicht identifizieren mit den Rasseeigenschaften, die wir, wie immer wir sie uns einst in der Entwicklung des Menschengeschlechts entstanden denken, doch, als wie anerschaffen, beständig und durch die Umstände unveränderlich jetzt sehen (der Neger, wohin er auch komme, und was er auch tue und treibe, bleibt in seiner Nachkommenschaft Neger), daher auch die jenen entsprechenden Dispositionen nicht als Rassedispositionen anerkennen. In Betracht dessen hat man zwar, indem man den Begriff der Rasse enger begrenzte, damit auch die den Rassen zukommenden Rassedispositionen immer mehr einzuschränken sich genötigt gesehen. Aber solchen Völkerschaften, welche aus weniger gleichblütigen Familien hervorgegangen und in der Stammesgemeinschaft in der Fortpflanzung verbleibend sich entwickelt haben, hat man diese Bezeichnung mit einem gewissen Rechte beigelegt, und, wenn sie gefunden waren, gefragt, ob man eine ihnen besonders zukommende Disposition für gewisse Krankheiten ihnen zuschreiben könne. An einer solchen Rasse, meinte man schließlich, die unter den verschiedenen Nationen und Wechselfällen des ge-

schichtlichen Lebens rasserein sich erhalten und fortgepflanzt hat, an der jüdischen, weil sie überall eine überwiegend große Anzahl von Nervösen, Hysterischen, Neurasthenischen, besonders an Fettsüchtigen, Gichtikern und Diabetikern liefere, ließe sich eine Rassedisposition nachweisen. In der Tat beruht dieses Urteil auf ganz oberflächlichen Aperçus; die Unterlagen, aus welchen diese Ansichten gewonnen sind, sind durchaus unzureichend und ermangeln jeden wissenschaftlichen Wertes. Nur mit dem Diabetes hat man sich eingehender beschäftigt und ein größeres Zahlenmaterial für die Begründung beigebracht (Bouchard¹⁵⁰); daraufhin hat auch die „Académie de Médecine“¹⁵¹) in Paris die Frage einer ernsten, mit lebhaftem Interesse geführten Erörterung unterzogen und namentlich die beigebrachte Statistik einer genauen Prüfung gewürdigt. Diese ergab, daß sie nichts beweise, weil sie, obwohl Zahlenangaben namhafter Ärzte dabei verwertet seien, doch der erforderlichen kritischen Behandlung des Materials entbehre. Man müßte doch die Individuen der jüdischen Rasse mit denen anderer Rassen vergleichen, welche unter den mit ihnen gleichen Lebensbedingungen sich bewegen. Geschähe dies und würde man dabei finden, daß die Juden, die in großer Zahl in den verschiedensten Himmelsgegenden bei ungenügender Muskelübung, aufregender Geistestätigkeit ein komfortables Leben zu führen geneigt sind, und deshalb aus dieser ihrer Gruppe viele Diabetiker liefern, prozentisch mehr darunter litten, als die anderen Rassen, deren Mitglieder in gleicher Zahl denselben Ursachen, diabetisch zu werden, unterworfen sind, könnte man ihnen den nicht beneidenswerten Rassevorteil zuerkennen. Bis jetzt ist diese Bedingung nicht erfüllt. In dem Bilde, das aus den Sprechstunden einzelner Ärzte und besonders einzelner Brunnenärzte gewonnen ist, können wir nicht ein Spiegelbild der wirklichen Größenverhältnisse der Natur sehen.

Nach allem Gesagten werden wir zu dem Schlusse gelangen, daß eine Differenz der Disposition zu Krankheiten, die aus der Verschiedenheit der Rasseeigentümlichkeiten hervorgehe, verschwindend zurücktrete vor der Gleichheit der Dispositionen, die auf der ihnen allen gemeinsamen, sie zu dem Menschengeschlecht vereinigenden Eigenschaften beruhe.

Alter.

Schon bei den **Neugeborenen**¹⁵²) geben der physiologische Umschwung der Ernährungsweise und die beginnende Tätigkeit bisher ruhender Organe Anlaß zu Krankheiten, wie Ikterus, Niereninfarkt. Im weiteren **Säuglingsalter**¹⁵³) ist es der Magen-Darmtractus, der empfindlich gegen die aus der Nahrung selbst herrührenden oder mit ihr eingeführten Schädlichkeiten leicht in seiner Funktion gestört, leicht zu krankhafter Reaktion veranlaßt wird. Daher die große Anzahl der Diarrhöen und der Todesfälle des ersten Lebensjahres an ihnen und ihren Folgen.

Aus der in dem frühen Lebensalter leicht eintretenden funktionellen Störung der Digestions-Organe, aus einer übermäßigen Milchsäureproduktion und der daraus entstehenden Dyskrasie, aus einer aus mannigfachen fehlerhaften Verdauungsprodukten hervorgehenden Intoxikation glaubt man die der frühen, oft schon frühesten Periode des kindlichen Knochenwachstums zukommende Krankheit mit dem Gepräge der **Rachitis** erklären zu müssen. Kaum dürfte noch die Ansicht, die mangelhafte Zufuhr der für die Bildung des Knochengewebes erforderlichen Phosphatmenge durch die Nahrung sei die Ursache der Krankheit, und wie die Chlorose durch Eisen, so die Rachitis

durch phosphorsauren Kalk beseitigen zu müssen, in weiteren wissenschaftlichen Kreisen Zustimmung finden. Ob die ungenügende Ausnutzung der Kalksalze aus der diese Salze enthaltenden Milch und den sonstigen Nahrungsmitteln, oder ob eine sonst unzweckmäßige Chymusbereitung die eigentliche Ursache sei, oder ob nicht noch tiefer liegende Ursachen beide gleichzeitig, die Darmfunktion und den Kalk verwendenden Bildungsprozeß des Knochens, störend beeinflussen, mag dahingestellt bleiben.

Die Zahnentwicklung während des Kindesalters, welcher früher vielfach die Ursache mancher Störungen, wie Diarrhöe, Konvulsionen, zugeschrieben wurde, ist nunmehr fast ganz aus der Pathogenese verwiesen. Indessen, obwohl ein physiologischer Vorgang, vollzieht er sich doch nicht immer ohne merkbare Störungen der Mundschleimhaut und des Allgemeinbefindens, wie ja auch die Pubertätsentwicklung, ein physiologischer Vorgang, nicht selten krankhafte Erscheinungen mit sich führt. Sie disponiert eben dazu.

Die **Skrofulose** ist recht eigentlich eine den Kinderjahren zukommende Krankheit, in denen sie entsteht, blüht und dann in ihrer Dekreszenz oft bis in das jugendliche, bisweilen selbst Mannesalter sich fortschleppt. Einen großen Teil ihrer Symptome hat sie der Tuberkulose abtreten müssen. Sie darin aber ganz aufgehen zu lassen, ist ebensowenig gerechtfertigt, wie einst nur in einer Form des Metaschematismus die elterliche oder vorelterliche Syphilis in ihr fortbestehen zu sehen (Parrot). Ihr Krankheitsbild ist ein Komplex bestimmter Erscheinungen, welche uns, um die häufigsten zu nennen, in den Schleimhäuten als Koryza, Conjunctivitis, Bronchitis, in den Lymphdrüsen und lymphadenoiden Organen als Lymphadenitis, Angina tonsillaris, Anschwellung der naso-pharyngealen Lymphknoten, in der Haut mit den blau durchschimmernden Venen als Eczema, Impetigo, in dem ganzen Habitus und besonders in dem Gesicht mit seinem pastösen Aussehen, den turgeszierenden Lippen und der geschwollenen Nase als Zeichen eines unzweckmäßigen Bildungswesens entgegenreten.*) Zur Zeit der humoralpathologischen Herrschaft kam hiermit einfach eine eigentümliche, die Krankheitserscheinungen schaffende Dyskrasie zum Ausdruck. Jetzt, da die Solidarpathologie sie zum Rücktritt gezwungen und in ihrer cellularpathologischen Ausgestaltung uns gelehrt oder wenigstens klarer dargelegt hat, daß die Humores in ihrer Zusammensetzung aus gelösten Substanzen und begrenzten Körpern größtenteils ein Produkt der Tätigkeit der aus den Nahrungsmitteln den Chymus, Chylus und das Blut bildenden und reinigenden Organe sind, müssen sie auch für das Dyskrasische des Bildungsmaterials der Zellen selbstschuldnerisch in Anspruch genommen werden und selber wieder auch an den Folgen leiden; ein *circulus vitiosus*. Daraus gehen die der Skrofulose zukommenden komplexen Erscheinungen der fehlerhaften Ernährung und der verminderten Widerstandskraft der Gewebe gegen Saprophyten, pyogene und andere Bakterien hervor. Die Zeit des kindlichen Alters mag aber dadurch eine besonders günstige für die Entwicklung der Skrofulose sein, daß in ihr die Energie der Zellen für den Aufbau der Organe im Verhältnis zu dem, was ihrer funktionellen Leistung und inneren Festigung dient, mehr verbraucht wird, als in der Zeit des vollendeten Aufbaus des

*) Es dürfte der Zukunft vorbehalten sein, einige der Skrofulose jetzt zugeschriebene Symptome anderen Krankheiten zu vindizieren, ebenso wie es bereits mit der „skrofulösen“ Otitis und den „skrofulösen“ Lymphomen, die als Tuberkulose erkannt sind, geschehen ist.

Körpers, in der die Energie der Zellen nunmehr ganz für deren Funktion und für die Erhaltung nach innen und außen hin verwandt werden kann. — Hatte man früher die Ansicht, daß aus der Dyskrasie des Blutes die Tuberkulose durch Ablagerung einer zum Zerfallen geneigten festweichen Masse in dem Gewebe der Lungen usw. sich entwickle, so hat man, wie bekannt, diese Vorstellung ganz aufgeben müssen. Aber daß der den skrofulösen Krankheitserscheinungen zugrunde liegende Zustand dem Tuberkelbacillus, wie andern Bakterien, so ihm vorzugsweise günstige Bedingungen der Ansiedelung und des Gedeihens biete, wird vielfach zugestanden. Und deshalb wird, wenn von vielen Ärzten eine erbliche Disposition für Tuberkulose angenommen wird, die in weiten Grenzen zu fassende Skrofulose diesem Erfordernis entsprechen: eine Disposition, weil sie der Entwicklung des Tuberkelbacillus dienlich; erblich, weil diese sich aus der Keimesanlage infolge eines elterlichen Krankseins herausbildet. Die Skrofulose ist aber weder die notwendige Durchgangsform für die Tuberkulose, noch eine notwendig geerbte; nur eine häufige beides. Eine spezifische, aus der elterlichen Tuberkulose hervorgehende Disposition für die kindliche Tuberkulose vermögen wir andererseits, wir wiederholen es hier, weder nachzuweisen noch auch als notwendig zu postulierende aus der Erfahrung zu erschließen. Die scheinbare Disposition des kindlichen Alters für eine Reihe von anderen Infektionskrankheiten gegenüber der der Erwachsenen ist, wie bereits erwähnt, dadurch zu erklären, daß das Kind noch nicht das Schutzmittel gegen dieselben erworben hat, welches der Erwachsene durch das einmalige Überstehen der Krankheit schon gewonnen hat. Wenn der Infektionsträger in Gegenden eingeschleppt wird, welche bisher davon nicht heimgesucht waren, pflegen Kinder und Erwachsene in gleicher Weise dadurch zu erkranken.

Eine wichtige Altersperiode ist die der **Pubertätszeit**, in welcher die für den Fortbestand des Menschengeschlechts bestimmten Organe aus der Anlage zu der funktionsfähigen Ausbildung gelangen. Psychisch und somatisch geht mit der, in der fortschreitenden Entwicklung des Individuums liegenden Reifung der Geschlechtszellen und der Ausbildung der sekundären Geschlechtsorgane eine Wandlung einher, die, die Bedingungen für die Fortpflanzung des Menschengeschlechts schaffend, die weitgehende Differenzierung der Geschlechtscharaktere in sich schließt. Ein neues psychisches Leben erschließt sich dem Menschen, dessen Ursprung wir physiologisch zum Teile wohl darauf zurückführen können, daß der lebhafteste vegetative Vorgang innerhalb der Sexualorgane von einer Erregung ihrer Nerven begleitet ist, welche in dem ihnen entsprechenden Zentrum empfunden und von hier aus von anderen, psychischen Funktionen dienenden Gehirnteilen übernommen wird. Daß in diesen selbst eine ihrer eigenen funktionellen Ausbildung entstammende Empfänglichkeit der Anregung entgegenkommt und daraus eigentümliche Empfindungen, Ideen und Handlungen entstehen, werden wir aus der Analogie der Wirkungen der von außen her kommenden Sinneseindrücke mit Recht annehmen dürfen. Und ebenso werden für die neuen nutritiven, funktionellen und formativen Leistungen der zu einem neuen Leben erwachenden, systematisch verbundenen Organe Anforderungen, kontinuierliche und periodische, an die der Vegetation dienenden Organe gestellt, deren Genügeleistung nicht ohne wesentlichen Einfluß auf den Zustand des Gesamtkörpers bleiben kann. Nur dann aber wird die physiologische Entwicklung der Geschlechtsorgane ohne Störung des Allgemeinbefindens sich vollziehen, wenn die anderen Or-

gane bereits hinlänglich vorbereitet sind, um ohne Schwierigkeiten das leisten zu können, was von ihnen beansprucht wird, und die Wandlung selbst einzugehen, welche ihnen dieserhalb von jenen abgenötigt wird. Wird diesen Bedingungen nicht entsprochen, so entstehen im Wechselverkehr der Wirkung und Rückwirkung krankhafte Erscheinungen, bald des Mangels genügender Bildungsvorgänge, der in der Chlorose sich als eines der Leiden des Blutlebens uns offenbart, bald als Reizerscheinungen neurotischer uns psychopathischer Natur. Besonders ist es nun das **weibliche** Geschlecht¹⁵⁴), welchem bei der Differenzierung der Sexualität für die Fortpflanzung des Menschengeschlechts eine so große, weit über die des Mannes hinausgehende Aufgabe zugewallen ist, daß schon in der Entwicklungszeit der betreffenden Organe der Zwiespalt zwischen diesen Ansprüchen und der Leistungsfähigkeit der beanspruchten in krankhaften Störungen beiderseits zur Erscheinung kommen kann. Um wie viel mehr aber werden in der vollen Reife des Körpers nicht nur die periodische Reifung der Geschlechtszellen, sondern auch insbesondere nach geschehener Befruchtung die Gravidität, der Partus, das Puerperium und die Laktation Veränderungen der Zirkulationsverhältnisse (Varicositäten, Stauungsniere), reflektorische Reizung anderer Organe (Ptyalismus, unstillbares Erbrechen), Verletzungen der Geburtsorgane und deren Adnexa teils direkt Krankheitsvorgänge mit sich bringen, teils fremden äußern Krankheitsserregern den Weg zu ihrer Wirksamkeit im Körper eröffnen. Ja selbst die Menstruation, an sich gewöhnlich nicht ohne Beschwerden (Unwohlsein), wird, ein partus sine partu, nicht gar zu selten auch mit den Leiden und Gefahren eines solchen, wenn auch in geringerem Maße, verbunden sein. Bis endlich nach dem Erlöschen der Funktion und nach der Involution der geschlechtlichen Organe, die nicht ohne mannigfache Veranlassung zu Krankheiten sich vollzieht, das den veränderten Verhältnissen entsprechende Gleichgewicht der Tätigkeiten des Körpers wiederhergestellt ist. Wie in der Phylogenese Organe, welche für die nachkommenden Wesen ihre Bedeutung verloren haben, noch rudimentär in dem Bestande der Körperformen fortgeführt werden, so bleiben dann auch in dem individuellen Leben des Weibes die sexuellen Organe, nachdem ihre Bedeutung für die Fortpflanzung des menschlichen Geschlechts geschwunden ist, funktionslos, in ihren wesentlichen Teilen involviert, erhalten, aber die Veranlassungen zu Krankheiten aus ihrer Lebensfähigkeit sind nicht mehr vorhanden.

Aber Neubildungen, vor der Involutionsperiode in den Organen entstanden, gehen teils nur selten mit dem Erlöschen der Funktion zurück, wie die gutartigen Myome, teils entwickeln sie sich weiter, wie der Krebs; auch viele der nach der Menopause erst hervortretenden bösartigen Geschwülste der Mamma werden in der Zeit der Funktionierung des Organs oder seiner Fähigkeit dazu und der damit verbundenen Reizungen (Laktation und Menstruation) bereits angelegt sein; wenn nicht, so bietet das entwickelte Organ, obwohl funktionsunfähig und sich involvierend, immer noch mehr Gelegenheit für die Entstehung einer Neubildung als das nur noch wie ein Denkmal des gemeinsamen Ursprunges unentwickelt gebliebene Mammarudiment des Mannes. Dazu kommt, daß, wenn die Veranlassung der Krebsbildung aus Reizwirkung, die von den Pathologen immer noch angenommen wird, zum Teil jetzt schwindet, andererseits die weiblichen Geschlechtsorgane, wenn die allgemein im Alter rückschreitende Lebensenergie der Organe mit einer Disposition zur Krebsbildung verbunden sich zeigt, schon frühzeitig vor anderen Organen in

dieses Altersstadium treten. Da aber, abgesehen von der Mamma, die krebssige Entartung der anderen Organe des Weibes seltener vorkommt als bei dem Manne, so dürfen wir nicht annehmen, daß durch das Weiblichsein des individuellen Körpers in seiner Gesamtheit vorzugsweise eine Disposition für die Krebsbildung gegeben sei. Wohl aber werden wir wegen der bei den Frauen so sehr viel häufiger vorkommenden Kropfbildung und Basedowschen Krankheit in der durch ihr Geschlecht dem Körper verliehenen Besonderheit eine Disposition dazu anerkennen. Und ebenso erteilt die in der Weiblichkeit liegende Empfindungs- und Reaktionsweise Krankheiten, besonders im Gebiete des Nervensystems, ein eigentümliches Gepräge, welches sie von den aus analogen Ursachen entstandenen Krankheiten des Mannes in einem besonderen Krankheitsbilde zu trennen, die Pathologie sich veranlaßt gesehen hat. In der **Hysterie** kommt diese Eigentümlichkeit der weiblichen Reaktionsweise in dem bekannten Bilde mit den vielfachen mehr alarmierenden als dem Kundigen Gefahr anzeigenden Symptomen, als typisch für das Frauengeschlecht, zum vollsten Ausdruck. Nicht jede Frau wird hysterisch, wenn sie erkrankt, aber auf verschiedene Ursachen in der Form der Hysterie zu reagieren, dazu ist sie vermöge ihres Geschlechtes disponiert, während zur ausgleichenden Gerechtigkeit der Mann, Hypochonder werden zu können, als Mitgabe zu seiner Geschlechtlichkeit erhalten habe. Indessen muß doch an die Hysteria virilis erinnert werden, die alle charakteristischen Merkmale der Hysterie der Frau enthält, und nur viril genannt wird, weil sie beim Manne vorkommt.

Der Frau gegenüber wird dem **erwachsenen Manne** eine besondere Disposition für eine ganze Reihe von Krankheiten zugeschrieben, wie Gicht, Diabetes, Lithiasis, Asthma, Obesitas, Tabes, allgemeine Paralyse, Paralysis glosso-pharyngea, periodischer Wahnsinn, Verfolgungswahn und andere. Der statistischen Angabe des in überwiegender Anzahl Vorkommens dieser Krankheiten bei Männern soll nicht widersprochen werden. Aber nur indirekt darf hier aus der Differenz des Geschlechts eine besonders häufig vorkommende Disposition zu diesen Krankheiten hergeleitet werden. Der vermittelnde Vorgang ist die Kulturentwicklung des Menschengeschlechts. Der Mensch ist ein soziales Geschöpf. Aus diesem Triebe zum geselligen Leben hat sich, beginnend mit dem Familienverbande, die schließlich im Staate vereinigte Gesellschaft und mit ihr eine der Differenz des Geschlechtes entsprechende Teilung der Arbeit, körperlichen und geistigen Neigungen, des Strebens und der Lebenshaltung herausgebildet. Und diese Verschiedenheit ist die nächste Veranlassung für die Entstehung einer Disposition zu jenen Krankheiten und anderen, woran das männliche Geschlecht hervorragend beteiligt ist, während das dem Weibe zugefallene Wirkungsgebiet weniger dazu geeignet sich zeigt. In der zur vollen Entwicklung des Körpers gelangenden Altersperiode schafft dann, die aus der Geschlechtsdifferenz herausgebildete Verschiedenheit in manchen Zügen leicht verdeckend, vornehmlich die Kultur durch die so vielfachen wirtschaftlichen und sozialen Gestaltungsformen ihres Lebens nach den verschiedensten Seiten hin eine Veranlassung dazu, daß die physiologische Tätigkeit von einzelnen Organen oder ganzen Systemen aus ihrer normalen Wirkungsweise zur krankhaften Abweichung geneigt gemacht werde. Denn mit der Entfaltung der menschlichen Kräfte und Fähigkeiten, der gesteigerten Empfänglichkeit und Reaktion des Nervensystems erstet ein neues Reich von Empfindungen, Interessen, Sorgen, Kummer, Leidenschaften, die, wenn nicht selbst schon krankhaft, doch durch die Erschöpfung der Energie des Nerven-

systems die Widerstandskraft gegen schädigende Eindrücke schwächen, und bei der innigen Wechselwirkung zwischen dem Nerven- und den anderen Systemen diese zu anomalen funktionellen Vorgängen und vegetativen Zuständen disponieren¹⁵⁵). Aber auch in den vielfachen Beschäftigungen, zu welchen das Kulturleben die menschlichen Kräfte, geistige und körperliche, zu ihrer Betätigung, und der damit verbundenen Lebensweise und Lebenshaltung geführt, sowie in den Zuständen, welche es geschaffen, finden wir teils unmittelbar, wenn auch nicht notwendig, so doch leicht, bestimmte Krankheiten veranlassende, „disponierende Krankheitsursachen“, teils durch die Erschütterung der Gesamtkonstitution oder durch Beeinträchtigung einzelner für das gesunde Leben wichtiger Funktionen eine Disposition zu erkranken gegeben. Ist es in vielen Fällen auch schwierig zu entscheiden, ob die aus einer Ursache veranlaßte Krankheit aus dieser direkt hervorgegangen oder erst nach einer durch sie geschaffenen Disposition entstanden sei, so dürfen wir doch in anderen Fällen dieses mit gutem Grunde annehmen. Durch Inhalationen staubförmiger, besonders der scharfkantigen mineralischen, Körperchen entsteht die bekannte durch bestimmte Merkmale charakterisierte Krankheit der Lunge (Pneumonokoniosis). Dieser Zustand der Lunge erst bereitet wohl in manchen Fällen dem Tuberkelbacillus den günstigen Boden für seine Ansiedelung in der Lunge, disponiert sie dazu, tuberkulös zu werden, wie andererseits die tuberkulös kranke Lunge auch anderen Mikroorganismen (pyogenen Bakterien, Aspergillusarten) das Feld ihrer schädigenden Tätigkeit zubereitet. Mit weiteren Beispielen dies zu belegen, muß der speziellen Pathologie und Soziologie überlassen bleiben.

Ferner ist es klar, daß andauernde und anstrengende, mit sitzender Lebensweise verbundene Beschäftigungen nachteilige, zu Erkrankungen vorbereitende Wirkungen haben werden und andere, als solche, welche, mit anstrengender Arbeit verbunden, den Menschen allen Unbilden der Witterung aussetzen¹⁵⁶). Die Opulenz, der häufige Begleiter des Reichtums, einerseits und der Mangel, der nicht seltene Genosse der Armut, andererseits — Gegensätze, die nun einmal in den Kulturvölkern am grellsten zur Erscheinung kommen — führen, die eine oft durch Überbürdung der Organe mit Nahrungsmitteln oder Überreizung durch Genußmittel, die andere durch das Unvermögen, den durch Arbeit und Erhaltungsumsatz entstandenen Konsum zu decken, zu verschiedenem, den Übergang zu Krankheiten vermittelnden oder deren Entstehung erleichternden Verhalten des Organismus.

Im allgemeinen schreibt man der Kultur die Wirkung der Verweichlichung zu, des Zustandes, in welchem der Körper, vor größeren Aufgaben seiner Tätigkeit bewahrt, oder durch Anwendung von Schutzmitteln vor eindringenden Reizen behütet, in der „Breite seiner Gesundheit“ eingengt wird, d. h. in der Fähigkeit, durch Beseitigung und Ersatz der durch die Reizwirkung veränderten Moleküle (Restitution) in den früheren Zustand zurückzukehren, oder in der Fähigkeit, die durch die veränderten Umstände erschütterte Harmonie der organischen Tätigkeiten in eine den veränderten Zuständen entsprechende wiederherzustellen (Akkommodation). Es ist die Übung, durch welche die nötige Energie dazu gewonnen und erhalten wird. Fehlt diese, so werden von außenher kommende Einwirkungen, seien es in den Bereich der Lebensreize, jähen Wechsels, fallende, seien es ihnen fremde, nicht überwunden werden, während der daran Gewöhnte in seiner Gesundheit nicht beeinträchtigt wird. Man hat den Erfolg der Übung in einer Ab-

stumpfung der Erregbarkeit (Rezeptivität), wie sie durch eine wiederholte Einwirkung gleicher oder ähnlicher Potenzen entstehen solle, zu sehen gemeint, in einer sogenannten **Gewöhnung** daran. Aber wenn wirklich eine Abstumpfung dadurch erzeugt wird, so handelt es sich hier nicht um diese Gewöhnung, sondern um eine Gewöhnung an den Wechsel. Die Gewohnheit, den nach Art und Grad verschiedenen Einwirkungen sich auszusetzen, schafft diese vorteilhafte Gewöhnung des Körpers an den Wechsel durch die erziehende Übung seiner regulatorischen oder eine Spannung ausgleichenden Einrichtungen. Daß Übung aber Fähigkeiten stärken kann, lehrt die alltägliche Erfahrung; mit der theoretischen Erklärung dafür beschäftigt sich die Physiologie. Wenn der Körper dieser Übung entzogen wird, befindet er sich in einem Zustande, in welchem er aus dem Gleichgewichte der Funktionen leicht gebracht und auf mannigfache Einwirkungen in Kranksein zu reagieren disponiert ist. Hiermit sei keine Anklage gegen die Kultur erhoben. Sie schafft wirkende Ursachen, aus denen eine Disposition zu Krankheiten hervorgehen kann; und oft genug tatsächlich daraus hervorgeht, wenn der Mensch schuldig wird, daß er anstatt die Kulturmittel zu seinem Wohlbefinden zu benutzen und zu beherrschen, zu ihrem Mißbrauche sich verleiten läßt, oder etwa erforderliche vorbeugende Maßregeln anzuwenden unterläßt. Deshalb konnte nur eine kurzsichtige Philanthropie wünschen, der Mensch möge, um den die Kultur begleitenden Übeln zu entgehen, zur bedürfnislosen oder bedürfnisarmen Unkultur zurückkehren. Mit dieser Wendung, wenn sie möglich wäre, würde die Menschheit, die in der Entwicklung ihrer Anlagen zu einem höheren und inhaltreicheren Lebensgenusse gelangt ist, nicht nur dessen verlustig werden, sondern auch der Mittel und Wege entsagen, die sie gefunden hat und gebraucht, um bedrohenden Naturkräften die schädigende Wirkung zu nehmen, — und dafür den Gewinn eintauschen, daß Einzelne den Kulturzuständen nicht mit einer Disposition zum Erkranken zum Opfer fallen würden, was jetzt tatsächlich geschieht, aber nicht notwendig geschehen müßte.

Aber das Geschlecht in seiner Gesamtheit verweichliche durch das Kulturleben, es verliere an Widerstandskraft, wird behauptet. Indessen spricht die Erfahrung wenigstens nicht dafür, daß die Kulturvölker von Infektionsstoffen leichter ergriffen werden, als die unkultivierten. Das Gegenteil dürfte allerdings ebensowenig zu erweisen sein und wenn es als Tatsache behauptet wird, die dafür gegebene Erklärung, daß die immunisierenden Vorgänge sich erblich fortpflanzten, ebensowenig haltbar sein, wie eine durch Vererbung sich fortpflanzender Vorgänge etwa erworbene Immunität gegen einen spezifischen Infektionsstoff (Orth¹⁵⁷), Sahli¹⁵⁸) ein Beweis für die allgemeine Kräftigung der Widerstandskraft wäre. Ob aber durch die „Verwöhnung“ der Vorfahren über die Nachkommenschaft das Wehe komme, daß sie ihre Nachkommen seien, oder ob der Neugeborene mit einer durch das Verhalten der Eltern und Voreltern nicht geschwächten entwicklungsfähigen Anlage der regulierenden Tätigkeiten ausgestattet werden könne und werde, ist eine Frage, deren Beantwortung in der über Vererbung erworbener und verlорener Eigenschaften liegt.

Nachdem wir das Kindesalter und das zur Reife gelangte Alter in bezug auf ihre Disposition zur Krankheit betrachtet haben, wenden wir uns zu dem **höheren Alter** ^{159, 160}).

Wie die in der Kindheit und Jugend liegenden Dispositionen in das

Alter des zur vollen Reife entwickelten Körpers nachklingen, so setzen sich die dieser Zeit eignenden Dispositionen auch in den absteigenden, in das Greisenalter übergehenden Lebenslauf des Menschen fort, wenngleich gewöhnlich mit verminderter Ausdrucksweise (in der Gicht z. B.). Aber neue, ihm vorzugsweise angehörende Dispositionen zu Krankheiten entstehen im Alter aus Zuständen, welche wir im allgemeinen auf verminderte Regenerationsfähigkeit, atrophierende, unter den Begriff der Rückbildung zu fassende oder degenerative Vorgänge in den Organen zurückzuführen pflegen. Insbesondere sind es gewisse Veränderungen in den größeren und kleineren Blutgefäßen — „on a l'âge de ses artères“ (Cazalis¹⁶¹) — welche im spätern Alter Krankheiten, wie Angina pectoris, Apoplexie, Gangraena senilis, Asthma usw. veranlassen. Wenn sie auch nicht immer notwendige Voraussetzungen der unmittelbaren Ursachen der Krankheiten sind, so sind sie doch, wenn vorhanden, vorbereitende. Es ist aber eine Eigentümlichkeit des Alters, daß in ihm jene Veränderungen aus Störungen des Zellenlebens entstehen, welche mit der normalen Funktionierung verbunden oder aus unbedeutender Veranlassung entspringend, sonst, ohne bleibenden Nachteil zu hinterlassen, ablaufen. Das Alter disponiert eben dazu. Ähnlich ist es mit den Atmungsorganen. Erweiterung der Bronchien, Emphysem, Lungencirrhose, an und für sich krankhafte Zustände, welche Veranlassung zu Stagnation der Sekrete, daraus folgenden Infektionen, und neben mangelhafter Funktionierung für Krankheiten kontinuierlichen oder intermittierenden Verlaufes die anatomische Grundlage bieten, bilden sich hauptsächlich im Alter. Zu entsprechenden Störungen gibt die hauptsächlich dem Alter zukommende Prostatahypertrophie Veranlassung. Und ebenso greifen kaum in anderen als in dem höheren Alter gewisse Veränderungen atrophischer Natur im Nervensystem, besonders in seinen Zentralorganen, Platz, welche wir nicht nur für die Schwäche ihrer spontanen Tätigkeiten und Reaktionen auf die gewöhnlichen Reize, sondern auch für manche Formen von ausgesprochener Geisteskrankheit verantwortlich machen. Ohne uns mit den Veränderungen anderer wichtiger Organe weiter zu beschäftigen, wollen wir nur noch an den allgemeinen Habitus des alternden Menschen mit seiner Haut, seinem mangelnden Fettpolster, Verlust der Elastizität, seiner Haarbeschaffenheit und den sonstigen bekannten Zügen des Alters erinnern.

Zwar scheint bei der im Alter hervortretenden Neigung zu **Krebsbildungen** die oft so schnelle Proliferation der Zellen gegen eine Verminderung seiner erhaltenden und neubildenden Energie zu sprechen. Indessen, mag diese krankhafte Wucherung aus embryonalen, innerhalb des normal sich entwickelnden Gewebes liegen gebliebenen Zellen oder aus den fertigen Deckepithelien und Drüsenepithelien entstehen, es kann mit der allgemein rückgängigen Ernährungs- und Bildungsbewegung sehr wohl eine derartige Störung des Gleichgewichtes der Ernährungsverhältnisse verbunden sein, daß die einen Gebilde, besonders die weniger anspruchsvollen, zum Nachteile und auf Kosten anderer sich vorwiegend entwickeln. Beiläufig will ich bemerken, daß wenn der Krebs gerade in der weiblichen Brustdrüse so überaus häufig vorkommt, dies darin seine Erklärung zum Teil finden dürfte, daß dieses Organ des Weibes vor den andern verhältnismäßig frühzeitig in das Stadium des Alters tritt und dessen Wirkungen unterworfen wird.

Haben wir den verschiedenen Lebensaltern eine Disposition zu verschiedenen Krankheiten zugeschrieben, so wollen wir, nicht verleitet durch den Sprachgebrauch, uns davor bewahren, in ihnen selbst, sie personifizierend, die

Träger einer wirkenden Kraft zu sehen. Sie sind Zeitabschnitte des Ablaufes des Lebens, innerhalb dessen die zu einem Organismus vereinigten Substanzen in fortlaufender Tätigkeit uns Erscheinungen bieten, die wir nach ihren charakteristischen voneinander sich abhebenden Zügen zu einem Bilde der Entwicklung, der Blüte, des Verfalls zusammenfassen. Daß der Organismus aus seiner Anlage unter Verwendung der äußeren Welt sich entwickle und stets sich erneuernd zu einer erhöhten Gesamtleistung gelange, ist uns aus unserer mechanischen (physikalisch-chemischen) Auffassung verständlich. Warum aber der Mensch in den vorgeschrittenen Jahren seines Daseins, in seinem Alter, altere, warum sein Organismus das, was er in der Jugend herangebildet, was er in dem Mannesalter so lange geleistet und gehalten hat, ermüden solle, in gleicher Weise nun fortzusetzen; warum er ohnmächtig werde, den Zusammenhang der Zellen unter sich und ihrer Bestandteile zu wirkungsvoller Einheit verbunden zu erhalten, so daß er mit den uns bekannten Erscheinungen der Rückbildungsformen und auch der daraus hervorgehenden Disposition zu Erkrankungen allmählich verfallt — dafür haben wir keine nach streng naturwissenschaftlicher Forschungsweise zu gewinnende Erklärung. Ja, auf ihrem heutigen Standpunkte würde die Naturforschung kaum umhin können, aus einigen ihrer bedeutendsten Lehren den tatsächlichen Verhältnissen widersprechende Folgerungen zu ziehen. Denn, so lehrt sie, in dem Wesen des Organismus, der mit physikalisch-chemischen Kräften arbeitenden Maschine liegt es, daß er, aus dem Vorrat der von der Sonne stammenden, ihm verfügbaren Energie schöpfend, wie viele unserer künstlich hergestellten Maschinen es auch tun (Dampfmaschinen), außer dieser auch seine verbrauchten Maschinenteile aus dem für ihn unendlichen Vorrat der ihn umgebenden Natur selbsttätig sich ersetze, wodurch er sich von künstlichen, es ihm darin nicht gleichtuenden Maschinen wesentlich unterscheide. Nicht als eine Folge von Ermüdung, Erschöpfung, Verbrauch, Abnutzung könne, da für Erholung und Ersatz hinlänglich Material und Energie geboten ist, der Tod eintreten. Erst mit dem Erlöschen der Sonne, der Urquelle aller irdischen Lebensbewegung, da es dann an dem von der Sonne vorbereiteten Material ihm fehlen würde, könne und müsse der Organismus die zunächst seinem Selbstzweck dienende Arbeit einstellen. Wenn nun bis zu diesem gebotenen Untergange alles organischen Lebens die Natur in den durch Fortpflanzung sich immer erneuenden Individuen in ihrer organischen Tätigkeit verharret, die Dauer des individuellen Lebens aber beschränkt und das Individuum des Todes sterben läßt, so begründet die exakte Naturforschung diesen wohl als den endlichen Ausläufer und die notwendige Folge des Alterns, in welchem bereits eine Neigung der den Körper konstituierenden Moleküle und Atome, nach ihren einfachen Beziehungen zueinander sich zu gruppieren, sich geltend macht, durch einen Vorgang, in welchem alle Einzelnen aus der Gebundenheit sich zu lösen beginnen, in der jedes einzelne zum Ganzen beiträgend auch wiederum von dem einheitlich Ganzen in seiner Wirkungsweise mit bestimmt wird.*) Aber wenn sie so den Tod des Individuums aus dem Altern erklären kann, so vermag sie dieses selbst, das der Zeit nach dem in

*) Tatsächlich stirbt eine große Zahl hochaltriger Menschen an irgend einer akuten, symptomatisch gewöhnlich leicht verlaufenden Krankheit. Die Ursache, daß sie nicht davon genesen, liegt eben in ihrem Alterszustande, und die Ärzte, die den Tod sonst infolge einer Krankheit eintreten zu sehen pflegen, haben in gewissem Sinne ein Recht zu sagen, das Alter sei selbst eine Krankheit, und in diesem Falle die zum Tode führende Krankheit.

kraftvoller Tätigkeit verlaufenden Lebensalter folgt, auch als dessen notwendig daraus hervorgehende Folge nicht zu begründen. Um für die Wandlung zum Verfall des alternden Individuums, in welchem die, die typischen Formen bildende und erhaltende Kraft des Organismus in dem Auftreten anderer Formen, wie krystallinischer und ungeformter Niederschläge uns sichtbar einen Niedergang ihrer Energie zeigt, eine Erklärung zu geben, sieht die exakte Naturforschung sich genötigt, die Grenzen, die sie ihrer Exaktheit selbst gesteckt hat, zu verlassen. So sagt ein allerdings nicht zünftiger, aber weltweiser Naturforscher¹⁶²⁾, welcher in den Zusammenhang des Weltgetriebes mit der Leuchte seines Geistes so viel Licht geworfen hat: „der Tod ist ihr (der Natur) ein Kunstgriff, viel Leben zu schaffen.“ Aber hiermit wird uns statt der eigentlich kausalen Begründung der Zweck eines der Fülle seines Schaffens sich freuenden Wesens gegeben. Und wenn er durch den Mund seines negierenden Geistes sich selbst dahin ausspricht, daß alles Bestehende des Zugrundegehens wert ist, so dürfte in dieser Geringbewertung nur positiv zum Ausdruck gebracht sein sollen, daß im Gegensatze zu dem ewig Währenden allem Gewordenen doch die Bestimmung des Vergänglichlichen innewohne. Nichts mehr sagt uns der exakte Naturforscher, wenn er anstatt mit dem mephistophelischen Gefallen an der Unzulänglichkeit mit dem erhebenden Gefühle einer das weite All umfassenden Einsicht die Vergänglichkeit aus dem in der Natur herrschenden Prinzipie, daß alles Bestehende vergehe, irrtümlich als aus der wirkenden Ursache zu erklären meint. Wir bescheiden uns bei der Anerkennung der Tatsache, daß in dem Alter die Wandlung zu dem Untergange sich mit den uns erkennbaren Erscheinungen vollzieht. In diesen Vorgängen des Alterns liegt die Disposition zu den dem Alter eigentümlichen Krankheiten, wie in den, in den andern Lebensaltern vor sich gehenden Bildungs- und Lebensbewegungen, insofern sie voneinander verschieden sind, die Disposition, in verschiedener Weise zu erkranken.

In allen aber ist für die Disposition die

Konstitution

nicht ohne Bedeutung. Der Begriff der Konstitution^{163,164)} hat von seinem früheren so reichen Inhalte viel verloren. Von alten Zeiten her sah man lange in ihr die Äußerung einer alle Lebenserscheinungen durchdringenden und ihnen ein charakteristisches Gepräge verleihenden Kraft, welche ihre Quelle in der einen oder anderen der verschiedenen, mit verschiedenem Wirkungsvermögen ausgestatteten Flüssigkeiten des Körpers hätte. Die Vorstellungen, welche Hippokrates mit dem *φλέγμα* und der *χολή* verband, haben in der Humoralpathologie fortwirkend ein langes Leben geführt; und die Zeit liegt nicht in weiter Ferne hinter uns, da man noch von einer lymphatischen und biliösen Konstitution sprach. Indessen schließlich haben sie in dem Fortschritte der Wissenschaft andern Auffassungen von den im Körper tätigen Kräften weichen müssen, von deren Wirkungen die je zu einem eigentümlichen Bilde zusammengefaßte Gesamterscheinung abhängig gemacht wird; in den 4 Temperamenten^{165—167)} aber, dem phlegmatischen, cholerischen, melancholischen und sanguinischen, hat sich mit den alten Worten auch die Erinnerung an jene Begriffe erhalten. Sie werden hauptsächlich zur Charakterisierung der Gemütsverfassung und der Art und Weise psychischer Reaktionen gebraucht, aber wohl auch zu einer diesen in Parallele zu stellenden Bestimmung somatischer Zustände und Vorgänge, welche in der Reak-

tionsweise und Vegetation zum Ausdruck kommen. Mit Ausscheidung der Temperamente von dem Begriff der Konstitution bezeichnen wir heute damit neben der Beschaffenheit des Gerüsts und der Architektur des Körpers, der Entwicklung der Organe, ihrer innern und äußern Leistung, Überwindung von Schwierigkeiten, Ertragung von Entbehrungen hauptsächlich die größere oder geringere Widerstandskraft gegen von außen kommende Schädlichkeiten und die Fähigkeit, durch Anstrengungen, insbesondere aber durch geringfügige Krankheitsursachen bereits entstandene Störungen wieder auszugleichen. Dieses letztere ist für die Beurteilung der Konstitution in der Pathologie, und von hier aus in weitere Disziplinen und Laienkreise übernommen, das eigentlich Bestimmende geworden. Nicht mehr nach Qualitäten die Konstitutionen trennend, wie lymphatische, apoplektische usw., pflegen wir jetzt die enger begrenzte Konstitution quantitativ nach einem Grade ausdrückenden Maße zu bewerten: Wir beschränken uns darauf, sie stark oder schwach, robust oder zart zu nennen, und verstehen darunter den größeren oder geringeren Grad jener oben besprochenen Leistungsfähigkeit. Insofern wir unter Kranksein jede von der Norm abweichende Funktionierung der Organe begreifen, ist demnach auch eine schwache Konstitution identisch mit einer Disposition zu erkranken. Nun ist aber nicht jede schwache Konstitution darum auch gegen jede Art von Krankheitsursache gleich empfänglich, gegen jede Art von Krankheitsursache empfänglicher als eine starke, und die eingetretene Wirkung der Krankheitsursache durchaus nicht immer weniger glücklich zu überwinden befähigt, als die starke. Wir sehen dies namentlich in epidemischen und endemischen Krankheiten, wie Typhus, Cholera usw., die in gleicher Proportion Starke und Schwache befallen und aus ihnen ihre Opfer fordern. Der stark Konstituierte pflegt aber, von einer Krankheit einmal ergriffen, in der sogenannten Reaktion durch die Symptome eines schweren Leidens dieselbe größere Energie als der schwach Konstituierte zu äußern, die er in der Abwehr und Ausgleichung geringfügiger Krankheitsursachen zeigt. Im ganzen hat die Verschiedenheit der Konstitution, abgesehen von den Extremen, mehr ihre Bedeutung in dem häufigeren oder selteneren Eintreten eines Leides geringeren Grades, eines Unwohlseins, und daher für das sich Wohlfühlen und den Lebensgenuß, als für die Krankheitsbewegung in ihren größeren Zügen. Und die Schwäche der Konstitution hatte Bacon im Sinne, wenn er sagte, Kränklichkeit gebe keine Anwartschaft auf einen frühen Tod.

Literatur.

A. Allgemeine Werke und zusammenfassende Abhandlungen, welche im Text nicht in Form von Einzelzitaten angeführt sind, alphabetisch geordnet.

Th. Ackermann, Mechanismus und Darwinismus in der Pathologie. Halle 1884.

P. Baumgarten, Über Wandlungen in den pathologisch-anatomischen Anschauungen seit dem Erscheinen der Bakteriologie. Deutsche mediz. Wochenschr. 1891 Nr. 42. (Festnummer zu Ehren R. Virchows.)

Birch-Hirschfeld, Grundriß der allgemeinen Pathologie. Leipzig 1892.

Ch. Bouchard, Traité de pathologie générale, t. I, Paris 1895.

C. Correns, Über Vererbungsgesetze. Verhandln. d. Ges. D. Naturforscher u. Ärzte. Septbr. 1905 in Meran I, 201. Leipzig 1905.

- Eimer**, Die Entstehung der Arten auf Grund von Vererben erworbener Eigenschaften nach den Gesetzen organischen Wachsens. Jena 1888.
- Häcker**, Die Anatomie der väterlichen und der mütterlichen Kernsubstanz vom Ei bis zu den Fortpflanzungszellen. Biolog. Zentralbl. 1902. **XX**.
- F. Hamburger**, Assimilation und Vererbung. (Eine energetische Vererbungstheorie.) Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 1.
- Hatschek**, Bedeutung der geschlechtlichen Fortpflanzung. Biolog. Zentralbl. **VII**, 1887.
— Hypothese der organischen Vererbung. Verhandlgn. d. Ges. Deutscher Naturf. u. Ärzte, Septbr. 1905 in Meran. **I**, 245. Leipzig 1905.
- Heider**, Vererbung u. Chromosomen, ebenda. - S. 222.
- Helmholtz**, Über die Wechselwirkung der Naturkräfte. Königsberg 1854.
- Henle**, Handbuch der rationellen Pathologie. Braunschweig.
- O. Hertwig**, Das Problem der Befruchtung und der Isotropie des Eies; eine Vererbungstheorie. Jena 1884.
— Präformation oder Epigenese? Zeit- und Streitfragen der Biologie. **I**. Jena 1894.
- W. His**, Unsere Körperformen. Leipzig 1874.
- M. Kassowitz**, Allgemeine Biologie. **II**.: Vererbung und Entwicklung. Wien 1899.
- A. v. Kölliker**, Bedeutung der Zellkerne für die Vorgänge der Vererbung. Zeitschr. f. wiss. Zoologie 1885. **XLII**.
— Das Karyoplasma und die Vererbung, ebenda 1886. **XLIV** und Eröffnungsrede der 1. Versammlung der Anatom. Gesellsch. in Leipzig. Anatomischer Anzeiger 1887. **II**.
- Lotze**, Allgemeine Pathologie. Leipzig 1848.
- F. Marchand**, Mißbildungen. Eulenburgs Realencyklopädie 1897. **IV**.
- J. Orschansky**, Die Vererbung etc. Stuttgart 1903.
- J. Orth**, Über Krankheitsanlagen und ihre Bekämpfung. Blätter f. Volksgesundheitspflege, **III**. Jahrg. 1903. Heft 21.
— Über die Bedeutung der Erbllichkeit für die Pathologie. Sitzung der Berl. med. Gesellsch. vom 20. Jan. 1904. Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 6.
- Pflüger**, Die teleologische Mechanik der lebenden Natur. Bonn 1877.
- A. Reibmayr**, Die Immunisierung der Familien bei erblichen Krankheiten. Leipzig u. Wien 1899.
- H. Ribbert**, Neuere Anschauungen über Vererbung, Deszendenz und Pathologie. Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 1. S. 10.
— Lehrbuch der allg. Pathologie. Leipzig 1905.
- Th. Ribot**, Die Vererbung, übersetzt von Dr. Kubella. Leipzig 1895.
- W. Richter**, Zur Vererbung erworbener Charaktere. Biol. Zentralbl. 1887. **VII**, 671 und ebenda 1888. Nr. 10. S. 291.
- F. Rohde**, Über den gegenwärtigen Stand der Frage nach der Entstehung und Vererbung erworbener Eigenschaften und Krankheiten. Jena 1895.
- Em. Roth**, Die Tatsachen der Vererbung usw. Berlin 1885.
- W. Roux**, Über die Entwicklungsmechanik des Embryo. Jena 1884.
— Die Entwicklungsmechanik, ein neuer Zweig der biologischen Wissenschaften. Leipzig 1905.
- Sanson**, L'hérédité normale et pathologique. Paris 1893.
- R. Schäffer**, Die Vererbung. Berlin 1898.
- R. Virchow**, Allgemeine Formen der Störung und ihre Ausgleichung. Erlangen 1854.
— Einheitsbestrebungen in der wissenschaftlichen Medizin. Berlin 1849.
— Die Cellularpathologie usw. 4. Aufl. Berlin 1871.
- E. Wagner**, Die Krankheitsanlagen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1888. **XLIII**, 303.
- Waldeyer**, Befruchtung und Vererbung. Verhandlgn. d. Ges. Deutscher Naturf. und Ärzte. Leipzig 1897.
- C. Weigert**, Neuere Vererbungstheorien. Schmidts Jahrb. der gesamten Medizin 1889. **CCXV**, S. 89.
- E. Ziegler**, Über Tuberkulose und Schwindsucht, v. Volkmanns Sammlg. klin. Vorträge. Nr. 151. 1878.
— Lehrbuch der allgem. Pathologie u. der pathol. Anatomie. **I**. Iena 1905.

B. Allgemeinere und speziellere Werke, welche im Text in nachstehender Reihenfolge zitiert sind.

- 1) **Imm. Kants** Schriften, herausgeg. von **K. Rosenkranz**. Leipzig, Voss 1838. VI.: „Zur physischen Geographie“, S. 156.
- 2) — Ebenda, S. 185.
- 3) — Ebenda, S. 54.
- 4) — Schriften, IV.: „Methodenlehre der teleologischen Urteilskraft“, S. 311, § 79.
- 5) — Ebenda, S. 313.
- 6) — Ebenda, S. 310.
- 7) **A. Weismann**, Über die Vererbung. Jena 1883; Über Leben u. Tod. Jena 1884; Die Kontinuität des Keimplasmas als Grundlage einer Theorie der Vererbung. Jena 1885; Die Bedeutung der sexuellen Fortpflanzung für die Selektionstheorie. Jena 1886; Über die Zahl der Richtungskörper und über ihre Bedeutung für die Vererbung. Jena 1887; Äußere Einflüsse als Entwicklungsreize. Jena 1894; Neue Gedanken zur Vererbungsfrage. Jena 1895; Über Germinalselektion. Jena 1895; Vorträge über Deszendenztheorie. Jena 1904.
- 8) **Herbert Spencer**, Principles of biology, 2 Bde., London 1864; deutsch von **Vetter** Stuttgart 1876.
- 9) **A. Weismann**, Vorträge über Deszendenztheorie. 2. Aufl. I, 301. Jena 1904.
- 10) — Ebenda. S. 289.
- 11) **Charles Bonnet**, Considérations sur les corps organisés. 2 Bde. Genf 1762.
- 12) **Hippokrates**, Sämtliche Werke ins Deutsche übersetzt und ausführlich kommentiert von Dr. **Robert Fuchs**. I, II u. III. München 1895, 1897 u. 1900.
- 13) **Hippokrates** l. c. I., 15a, Kap. VIII.
- 14) **Ch. R. Darwin**, Über Entstehung der Arten, übersetzt von **Bronn**, Stuttgart 1863, und: Das Variieren der Tiere und Pflanzen im Zustande der Domestikation, übersetzt von **Carus**, Stuttgart 1868. Vergl. hierüber auch **A. Weismann**, Vorträge über Deszendenztheorie. 2. Aufl. II, 53, Jena 1904, sowie **C. Weigert**, Neuere Vererbungstheorien, in: Schmidts Jahrbüchern der gesamten Medizin, CCXV, 89, Separatabdruck, S. 3.
- 15) **Hippokrates**, l. c., I., 15a, Kap. VII.
- 16) **Ch. R. Darwin**, Die Abstammung des Menschen, übersetzt von **Carus**, Stuttgart 1871 u. 1874; ferner: Gesammelte kleinere Schriften v. **Ch. Darwin**, Leipzig 1886. Einige der von **Darwin** in dem erwähnten Sinne angeführten Tatsachen sind zitiert in der Abhandlung von **E. Ziegler**: Können erworbene pathologische Eigenschaften vererbt werden und wie entstehen erbliche Krankheiten? Separatabdruck aus Zieglers Beiträgen zur pathologischen Anatomie u. allg. Pathologie 1886. I, 3 u. 26.
- 17) **C. v. Nägeli**, Mechanisch-physiologische Theorie der Abstammungslehre. München und Leipzig 1884. (Der verdiente Forscher führt in dieser für die Lehre von der Vererbung sehr wichtigen Schrift die Bezeichnung „der Elter“ als Singular von „die Eltern“ ein.)
- 18) **A. Weismann**, Vorträge über Deszendenztheorie. I, 280.
- 19) **Ed. Strasburger**, Neue Untersuchungen über den Befruchtungsvorgang bei den Phanerogamen. Jena 1884.
- 20) **H. Vöchting**, Über die Regeneration der Marchantien. Pringsheims Jahrb. f. wiss. Bot. 1885. XVI.
- 21) **A. Weismann**, Vorträge über Deszendenztheorie. I, 339.
- 22) **C. v. Nägeli**, Die mechanisch-physiologische Theorie der Abstammungslehre. München u. Leipzig 1884.
- 23) **R. Virchow**, Deszendenz und Pathologie, sein Archiv 1886. CIII.
- 24) **J. Orth**, Über die Entstehung und Vererbung individueller Eigenschaften. Sep.-A. aus: Festschrift für A. v. Kölliker, Leipzig 1887.
- 25) **Le Gendre**, L'hérédité et la pathologie générale, traité de pathologie générale. publié par **Ch. Bouchard**, t. I, p. 287, 289, 290. Paris 1895.
- 26) **Zacharias**, Biol. Zentralbl. VII, 575 u. VIII, 235.
- 27) **R. Virchow**, Biol. Zentralbl. VII, 515.
- 28) **Doederlein**, ebenda, S. 721.
- 29) **R. Bonnet**, Zieglers Beiträge zur pathol. Anatom. u. Physiol. 1888. IV, 67.
- 30) **Dingelfelder**, Biolog. Zentralbl. VII, 427 u. VIII, 210.

- 31) **Kollmann**, ebenda VII, 531.
- 32) **Schiller-Tietz**, ebenda VIII, 155.
- 33) **R. Wiedersheim**, Der Bau des Menschen als Zeugnis für seine Vergangenheit. Tübingen 1902. S. 34.
- 34) **O. Bollinger**, Über Vererbung von Krankheiten. Stuttgart 1882. S. 18.
- 35) Außer den bereits zitierten, für die Vererbung von erworbenen Verstümmelungen eintretenden Autoren sind hier noch folgende anzuführen:
Bouchut, zitiert von **Ziegler**, in seinen „Beiträgen zur pathol. Anat. u. allgem. Pathol.“ 1886. I, 363.
Decandolle, zitiert von **Zacharias** (l. c.) u. von **Ziegler**, in dessen „Beiträgen“ 1888. IV, 378.
E. Haeckel, Natürliche Schöpfungsgeschichte. I, 192. Berlin 1902.
Prosper Lucas, zitiert von **Ziegler**, in seinen „Beiträgen“. I, 4.
v. Rath, Biolog. Zentralbl. 1893. XIII.
R. Volkmann, (Vererbung erworbener Luxationen), zitiert von **Ziegler**, in dessen „Beiträgen“. I, 4.
Wilkins, Zeitschr. f. Tiermedizin. 1891. XVI, und Biolog. Zentralbl. 1893. XIII.
- 36) **E. Ziegler**, Können erworbene pathologische Eigenschaften vererbt werden und wie entstehen erbliche Krankheiten und Mißbildungen? Ziegler u. Nauwerck, Beitr. z. path. Anat. I, 1886.
— Zieglers Beiträge z. path. Anat. IV, 1888.
- 37) **A. Weismann**, Vorträge über Deszendenztheorie. II, 56.
- 38) **E. Haeckel**, Natürliche Schöpfungsgeschichte. I, 194. Berlin 1902.

Über Vererbung von Hasenscharten:

- 39) **Haymann**, Über amniogene erbliche Hasenscharten. I.-D., Leipzig.
- 40) **Müller**, Die Hasenscharten der Tübinger chirurg. Klinik in d. J. 1848—1885. Tübingen 1885.
- 41) **Wolff**, Hasenscharte. Eulenburgs Realencyklopädie 1895. (Lit.)

Über Vererbung von Polydaktylie:

- 42) **Boinet**, Polydaktylie et atavisme, Rev. de méd. 1898. XVIII.
- 43) **Gegenbaur**, Kritische Bemerkungen über Polydaktylie als Atavismus. Morpholog. Jahresber. 1880.
- 44) **Hasselwander**, Jahresber. d. Anatom. u. Entwicklungsgesch. 1903. II, 253.
- 45) **F. Marchand**, Artikel: Mißbildungen in Eulenburgs Realencyklopädie 1897. S. 446/447.
- 46) **Pfitzner**, Beiträge zur Kenntnis der Mißbildungen des Extremitätenskeletts. Morpholog. Arb. 1898. VIII, H. 2, S. 306.
- 47) **N. Rüdinger**, Beiträge zur Anatomie des Gehörorgans, der venösen Blutbahnen, der Schädelhöhle sowie der überzähligen Finger. München 1876. S. 25.

Über Vererbung von Spalthand und Spaltfuß.

- 48) **Klaussner**, Die Mißbildungen der menschlichen Gliedmaßen. Wiesbaden 1900.
- Kümmel**, Die Mißbildungen der Extremitäten. Kassel 1895.
- 49) **Mayer**, Spalthand und Spaltfuß. Zieglers Beiträge 1898. XXIII.

Über Vererbung abnormer Behaarung:

- 50) **B. Ascher**, Geschwister mit Anomalien der Ohren, der Zehen und der Haut. Referat in: Jahresber. d. Anat. u. Entw. 1898.
Bartels, Abnorme Behaarung. Z. f. Ethnol. 1876. VIII; Affenmenschen, ebenda XVI, 1884.
- 51) **Behrend**, Haarkrankheiten, Eulenburgs Realencyklopädie 1895. (Lit.)
H. Chiari, Über Hypertrichosis, Prager med. Wochenschr. 1890.
- 52) **Ecker**, Über abnorme Behaarung des Menschen. Braunschweig 1878.

Vererbung von Naevis:

- 53) **R. Virchow**, Die krankhaften Geschwülste. II, 226 u. III 339.

Vererbung von Ichthyosis.

- 54) **O. Bollinger**, Über Vererbung von Krankheiten. Stuttgart 1882. S. 17.

- 55) **Esoff**, Ichthyosis. Virchows Archiv. 1877. **LXIX**.
 56) **Röna**, Ichthyosis im Jünglingsalter. Arch. f. Dermatol. 1889. **XXI**.

Vererbung von multiplen Exostosen und von multiplen Neurofibromen:

- 57) **Fischer**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1880. **XII**. (Exostosen.)
 58) **F. v. Recklinghausen**, Über die multiplen Fibrome der Haut. Berlin 1882.
 59) **Reinecke**, v. Bruns' Beiträge zur klin. Chir. 1891. **VIII**. (Exostosen.)
 60) **E. Ziegler**, Die neuesten Arbeiten über Vererbung usw., seine Beiträge 1888. S. 414.

Vererbung der Hämophilie:

- 61) **F. Albers**, Ein Fall von Hämophilie. I.-Diss. Bonn 1906.
 62) **M. Fischer**, Zur Kenntnis der Hämophilie. I.-Diss. München 1889.
 63) **L. Grandidier**, Die Hämophilie oder die Bluterkrankheit. 2. Aufl. Leipzig 1877.
 64) **W. Grusche**, Die Hämophilie. I.-Diss. Halle 1901.
 65) **Hössli**, Geschichte und Stammbaum der Bluter von Tenna. I.-D. Basel 1885.
 66) **H. Immermann**, Artikel Hämophilie in seinem Handbuch der allg. Ernährungsstörungen. Leipzig 1779. (Lit.)
 67) **F. A. Kehrer**, Die Hämophilie beim weiblichen Geschlecht. Arch. f. Gynäk. 1876. **X**, H. 2.
 68) **W. Keimer**, Über 2 Fälle von intermittierender Bluterkrankheit. I.-D. Kiel 1891.
 69) **W. Koch**, Die Bluterkrankheit und ihre Varianten. Stuttgart 1889.
 70) **H. Löns**, Beiträge zur Hämophilie. I.-D. Halle 1895.
 71) **H. Lossen**, Die Bluterfamilie Mampel aus Kirchheim bei Heidelberg. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1876. **VII**, 357 u. ebenda 1905. **LXXVI**, 1.
 72) **J. Moses**, Die Bluterkrankheit. I.-D. Greifswald 1892.
 73) **Ch. Ripko**, Über Hämophilie. I.-D. Freiburg i. Br. 1889.
 74) **N. Rothschild**, Über das Alter der Hämophilie. I.-D. München 1882.
 75) **H. Stahel**, Die Hämophilie in Wald. I.-D. Zürich 1880.

Vererbung von Farbenblindheit:

- 76) **Burckhardt**, Verhandlgn. d. Naturforscher Ges. in Basel. **V**, 558.
 77) **H. Cohn**, Studien über angeborene Farbenblindheit. Breslau 1879.
 78) **Horner**, Die Erbllichkeit des Daltonismus. Ein Beitrag zum Vererbungsgesetz. Sep.-A. aus dem amtlichen Berichte über die Verwaltung des Medizinalwesens des Kantons Zürich vom Jahre 1876. S. 8.
 79) **H. Magnus**, Die Farbenblindheit, ihr Wesen und ihre Bedeutung. Breslau 1878.
 80) — Farben und Schöpfung. Breslau 1881.
 81) **F. Schenk**, Theorie der Farbenempfindung u. Farbenblindheit. Sep.-A. aus: Arch. f. d. ges. Physiol. **CXVIII**. Bonn 1907.
 82) **H. Stark**, Ein Beitrag zur Lehre von der Farbenblindheit. I.-D. Freiburg i. Br. 1897.
 83) **E. Schwalbe**, Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. 2 Bde. Jena 1905 u. 1907.
 84) **E. Schwalbe**, l. c. **I**, 113.
 85) **P. Baumgarten**, Über latente Tuberkulose, R. Volkmanns Sammlung klinischer Vorträge Nr. 218, 1882; ferner: Über experimentelle kongenitale Tuberkulose. Arbeiten a. d. Tübinger path. Inst. 1891—1892. **I**, 322 und: Über Wandlungen in den pathologisch-anatomischen Anschauungen seit dem Erscheinen der Bakteriologie, Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 42, S. 1168.
 86) **F. Lebküchner**, Arbeiten a. d. Tübinger pathol. Inst. 1902. **III**, 147. (Eigene Beobachtungen und eingehende Literaturnachweise.)
 87) **O. Einstein**, Ebenda. S. 519.
 87^a) **F. Hamburger**, Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 1905. **V**, 197.
 88) **Weichselbaum** u. **Bartel**, Zur Frage der Latenz der Tuberkulose, Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 10.
 89) **A. Weber** u. **A. Baginsky**, Untersuchungen über das Vorkommen von Tuberkelbacillen in Drüsen und Tonsillen von Kindern usw., Tuberkulose-Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte 1907, 7. Heft, S. 102.

- 90) **L. Rabinowitsch**, Zur Frage latenter Tuberkelbacillen, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 2.
- 91) **P. Baumgarten**, Arbeiten a. d. pathol. Inst. zu Tübingen. I, 325.
- 92) **F. Henke**, Ebenda. II, 268.
- 93) **Jani**, Virchows Archiv. 1886. CIII, 522.
- 94) **Jäckh**, Ebenda. 1895. CXLII, 101.
- 95) **Nakarai**, Zieglers „Beiträge“. 1889. XXIV, 327.
- 96) **M. Simmonds**, Virchows Archiv. 1905. CLXXXIII, 92.
- 97) **Schmorl u. Birch-Hirschfeld**, Zieglers „Beiträge“. 1891. IX, 428.
— u. **Kockel**, Ebenda. 1894. XVI, 313.
— u. **Geipel**, Münchener med. Wochenschr. 1904. Nr. 38, S. 1676.
- 98) **Lehmann**, Deutsche med. Wochenschr. 1893, Nr. 9 und: Berl. klin. Wochenschr. 1894. S. 646.
- 99) **F. Henke**, Verhandl. d. Deutschen Pathol. Ges. 1905. X, 251.
- 100) **M. Koch**, Verhdlgn. Deutscher Naturf. u. Ärzte, 76. Versamml. zu Breslau. Leipzig 1905. S. 533.
— u. **L. Rabinowitsch**, Die Tuberkulose der Vögel usw., Virchows Archiv. 1907. CXC, Beiheft S. 246.
- 101) **Griesinger**, Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten. 7. Aufl. Stuttgart 1892.
- 102) **Sioli**, Vererbung von Geisteskrankheiten, Arch. f. Psychiatrie. 1885. XVI.
- 103) **Saury**, Étude clinique sur la folie héréditaire. Paris 1886.
- 104) **Grassmann**, Erblichkeit der Psychosen, Zeitschr. f. Psychiatrie. 1895. LII.
- 105) **Koller**, Erblichkeitsstatistik der Geisteskrankheiten, Arch. f. Psychiatrie. 1895. XXVII.
- 106) **Charcot**, Maladies des vieillards, gouttes et rhumatisme, Oeuvres complètes. Paris 1890.
- 107) **Ebstein**, Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1882.
- 108) **v. Noorden**, Pathologie des Stoffwechsels (Fettsucht, Gicht). Jena 1893.
- 109) **Minkowski**, Die Gicht. Wien 1903.
- 110) **Pfeiffer**, Das Wesen der Gicht. Wiesbaden 1891.
- 111) **Ebstein**, Deutsche med. Wochenschr. 1898.
- 112) **Weil**, Virchows Arch. 1884. XCV.
- 113) **Déjerine**, L'hérédité dans les maladies du système nerveux. Paris 1886.
- 114) **Bernhard**, Virchows Arch. 1891. CXXVI.
- 115) **Anton**, Die Aufgaben der Psychiatrie und die Vererbung von Nervenkrankheiten. Wien 1892.
- 116) **Féré**, Nervenkrankheiten und ihre Vererbung. Berlin 1896.
- 117) **Bouchard**, cf. **Le Gendre**, l. c. (25).
- 118) **Schiess**, Biolog. Zentralbl. 1888. VIII, 26.

Über Erblichkeit der Myopie handeln ferner:

- Kirchner**, Zeitschr. f. Hygiene. 1889. VII.
- Motais**, Archives d'Ophthal. 1889. VIII, 321.
- Schmidt-Rimpler**, Archiv f. Ophthal. 1889. XXXI, 4 und XXXV, 4.
- W. Lehmann**, Über die Hereditätsverhältnisse und den ophthalmol. Befund bei der Myopie. I.-D. Kiel 1890.
- Javal**, Sur l'hérédité de la myopie, France méd. 1891. no. 34, p. 536.
- Ohlemann**, Arch. f. Augenheilkunde. 1893. XXVI, 168.
- Wolff**, Arch. f. Augenheilkunde. 1896. XXXIII, 63.
- Schlesinger**, Deutschmanns „Beiträge“ zur Augenheilkunde. 1900. Heft 45, S. 189.
- A. Grenouw**, Beziehungen der Allgemeinleiden und Organerkrankungen zu Veränderungen und Erkrankungen des Sehorgans, Hdbch. d. ges. Augenheilk. von Gräfe u. Sämisch. 2. Aufl. XI, 1.
- 119) **Brown-Séquard**, Archives de Physiologie norm. et patholog. 1868, p. 317; 1869, p. 211; 1870, p. 516; 1871—72, p. 116.
- 120) **Westphal**, Berl. klin. Wochenschr. 1871.
- 121) **Sommer**, Zieglers „Beiträge“. 1900. XXVII.
- 122) **E. Ziegler**, seine „Beiträge“. 1885. I, 388.
- 123) **H. Kossel u. A. Weber**, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 40.

- 124) **R. Koch**, Vortrag auf dem Tuberkulosekongreß in London (Juli 1907), Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 549.
- 125) **P. Baumgarten**, Über das Verhältnis von Perlsucht und Tuberkulose, Berl. klin. Wochenschr. 1880. Nr. 49 u. 50; ferner: Arbeiten a. d. pathol. Inst. zu Tübingen. II, 368. (Dissertation **Gaiser**.)
- 126) — Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 35.
- 127) **A. Weber** u. **H. Bofinger**, Die Hühnertuberkulose, Tuberkulosearbeiten a. d. Kaiserl. Ges.-A. 1904. Heft 1 und **A. Weber** in: Kolle und Wassermann, Hdbch. d. path. Mikroorg. 1907, Ergänzungsbd. I, 149.
L. Rabinowitsch, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 46. S. 1675.
- 128) **A. Weber** u. **M. Taute**, Die Kaltblütertuberkulose. Tub.-Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-A. 1905. Heft 3.
- 129) **F. Hueppe**, Berl. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 38—40 und: Naturwissenschaftliche Einführung in das Studium der Bakteriologie. Wiesbaden 1895. (Vgl. auch meine eingehende kritische Besprechung dieses Werkes in: Jahresbericht ü. d. Fortschritte in der Lehre von den pathogenen Mikroorganismen (1895). XI, 2.)
- 130) **F. Martius**, Krankheitsursachen und Krankheitsanlage, Leipzig und Wien 1898; ferner: Pathogenese innerer Krankheiten, 1. Heft, Leipzig und Wien 1899; und: Krankheitsanlage und Vererbung, Leipzig und Wien 1905.
- 131) **O. Liebreich**, Über Nosoparasitismus und Orthoparasitismus, Therapeut. Monatsh. 1902. S. 87.
- 132) **S. v. Unterberger**, Zeitschr. f. Tub. u. Heilst. II, Nr. 1, S. 32; St. Petersburger med. Wochenschr. 1901. Nr. 33 und ebenda 1905. Nr. 25.
- 133) **R. Schlüter**, Die Anlage zur Tuberkulose. Leipzig und Wien 1904.
- 134) **G. Cornet**, Die Verbreitung der Tuberkulosebacillen außerhalb des Körpers, Zeitschr. f. Hygiene. 1888. V.
- 135) **M. v. Pettenkofer**, Archiv f. Hygiene. 1885 u. 1887. VI bis VII; ferner: Der epidemiologische Teil des Berichts der Tätigkeit der zur Erforschung der Cholera i. J. 1888 nach Ägypten und Indien entsandten deutschen Kommission, München 1888; ferner: Über Cholera mit Berücksichtigung der jüngsten Choleraepidemien in Hamburg, Münchener med. Wochenschr. 1892 und: Choleraexplosionen und Trinkwasser. Ebenda. 1894. Nr. 12 und 13.
- 136) — Über Cholera usw., Münch. med. Wochenschr. 1892.

Über Rassen-Disposition zu Krankheiten:

- 137) **A. Hirsch**, Handbuch der historisch-geographischen Pathologie. Berlin 1881—1886.
- 138) **Jousset**, Traité de l'acclimatation et de l'acclimatation. Paris 1884.
- 139) **Stockvis**, Vergleichende Rassenpathologie und Widerstandsfähigkeit der Europäer in den Tropen, Verhdlgn. d. X. Internat. Med. Kongr. in Berlin 1891.
- 140) **P. Bourcy**, Prédisposition et immunité, in Bouchards traité de pathologie générale t. I. Paris 1895.
- 141) — l. c., S. 425.
- 142) **M. Weiss**, Diagnost. Lexikon, herausgeg. von Bum und Schnirer, Artikel: Gelbfieber. II, 242.
- 143) **Reed, Caroll u. Agramonte**, Boston med. and surg. journal, 1901, Nr. 14 (Referat in Zentralbl. f. Bakt. u. Paras. XXXI, 299).
- 144) **Finlay**, Journ. of the Amer. med. assoc. 1901, Nov. 6.
- 145) **Havelburg**, Berl. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 31—32.
- 146) Cf. **Nocht u. Mayer** in: Kolle u. Wassermann, Hdbch. d. path. Mikroorganismen. 1907. Ergänzungsbd. I, 59.
- 147) **Dutton**, Brit. Med. Journ. 1902, Sept. 20. II, 881.
- 148) **Castellani**, Brit. Med. Journ. 1903, Mai 23. I, 1218.
- 149) **Bordier**, zitiert von **Bourcy**, l. c. ⁽¹⁴⁰⁾, S. 403.
- 150) **Ch. Bouchard**, Maladies par ralentissement de la nutrition, Paris 1882, p. 185.
- 151) Bulletin de l'Acad. de médecine, séances des 18 août, 8 et 15 septembre 1891.
- 152) **H. M. Runge**, Die Krankheiten der ersten Lebensstage. Stuttgart 1893.
- 153) **D'Espine et Picot**, Manuel pratique des maladies de l'enfance. Paris 1889.
- 154) **Peter Müller**, Die Krankheiten des weiblichen Körpers in ihren Wechselbeziehungen zu den Geschlechtsfunktionen. 1888.

- 155) **A. B. Marfan**, La fatigue et le surmenage, in Bouchards traité de pathol. générale. t. I. S. 445.
 - 156) **Maggelsen**, Über die Abhängigkeit der Krankheiten von der Witterung. Leipzig 1890.
 - 157) **J. Orth**, Über die Entstehung und Vererbung individueller Eigenschaften. Festschrift f. A. v. Kölliker. Leipzig 1887.
 - 158) **Sahli**, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1888, S. 489 und; Über die modernen Gesichtspunkte in der Pathologie der Infektionskrankheiten. Volkmanns Sammlung klin. Vorträge. 1888. Nr. 319/320.
 - 159) **Charcot**, Leçons sur les maladies des vieillards. Paris 1886.
 - 160) **Bourey**, l. c., S. 389.
 - 161) **Cazalis**, zitiert von **Bourey**, l. c., S. 396.
 - 162) **Goethe**, Sämtliche Werke in 40 Bdn.; Artikel: Natur. **XL**, 387. Stuttgart und Tübingen 1840.
 - 163) **Bouchard**, Maladies par ralentissement de la nutrition. Paris 1882. p. 25, 26.
 - 164) **Bourey**, l. c. S. 408.
 - 165) **Cabanis**, zitiert von **Bourey**, l. c., S. 410.
 - 166) **Chomel**, zitiert von **Bourey**, l. c., S. 410.
 - 167) **Birch-Hirschfeld**, Grundriß der allgemeinen Pathologie. Leipzig 1892. S. 41.
-

Kapitel VIII.

Die Lehre von der Immunität und von den natürlichen Schutzvorrichtungen des Organismus.

Von Georg Sobernheim, Berlin.

Der lebende Organismus ist der verderblichen Wirkung der Infektionserreger nicht schutzlos preisgegeben. Er verfügt über eine reiche Menge von **Abwehrvorrichtungen**, mit deren Hilfe er fremdartigen Elementen, im besonderen den infektiösen Mikroorganismen das Eindringen in die tieferen Gewebsschichten erschwert, aber auch die schon in das Blut und die Organe gelangten Krankheitskeime erfolgreich zu bekämpfen vermag. Die außerordentlich weite Verbreitung der Bakterien, ihre regelmäßige Anwesenheit auf der Körperoberfläche, auf der äußeren Haut und den Schleimhäuten, sowie namentlich ihre massenhafte Ansammlung im Darm von Mensch und Tier würden ja den Organismus unausgesetzt bedrohen, wenn er nicht durch geeignete Schutzeinrichtungen dieser Gefahr wirksam entgegentreten könnte.

Die Waffen, über die der lebende Organismus verfügt, sind sehr verschiedenartig. Sie beruhen teils auf den Besonderheiten der histologischen Struktur von Haut und Schleimhaut, wobei neben den gewissermaßen mechanischen auch chemische Wirkungen, wie die des Magensaftes, des Schweißes, der Epithelien usw. eine Rolle spielen, teils sind sie zurückzuführen auf bakterien- und bakteriengiftwidrige Einflüsse der Körpersäfte und bestimmter Körperzellen. Es braucht nicht ausdrücklich betont zu werden, daß es sich bei allen diesen Dingen um rein vitale Vorgänge handelt, um Erscheinungen also, die sich als Lebensäußerungen des Organismus charakterisieren und mit dem Tode des menschlichen oder tierischen Körpers, sowie auch bei örtlichem Absterben eines Gewebes oder einzelner Gewebsteile alsbald verschwinden.

Die Hindernisse, welche der lebende Körper dem Eindringen von Krankheitserregern entgegensetzt, sind in dem Abschnitt „Infektion“ besprochen. Im folgenden sollen daher nur diejenigen natürlichen Schutzvorrichtungen erörtert werden, deren sich der Organismus nach bereits erfolgter Infektion, also im Kampfe gegen die in Blut, Gewebssäften und Organen vorhandenen infektiösen Keime bedient.

I. Natürliche Schutzstoffe des Organismus.

Man pflegt die natürlichen Schutzstoffe in zwei große Gruppen zu scheiden und als **humorale** und **celluläre** einander gegenüber zu stellen.

Die Bezeichnung ist insofern zutreffend und berechtigt, als sowohl von den zellfreien Körperflüssigkeiten, namentlich von dem zellfreien Blutserum, als auch von bestimmten Zellarten (Leukocyten) antibakterielle und antitoxische Wirkungen ausgehen können. Dennoch wird man sich darüber klar sein müssen, daß durch die schroffe Gegenüberstellung der beiden Begriffe ein Gegensatz geschaffen und besonders scharf hervorgehoben wird, der nach unserer heutigen Auffassung in Wirklichkeit nicht existiert, da ja auch die humoralen Schutzstoffe des Organismus in letzter Linie nichts weiter als Erzeugnisse der Zelltätigkeit darstellen. Ebenso wissen wir, daß in der Regel weder die eine, noch die andere Art etwa für sich allein oder gar entscheidend in den Kampf gegen die Infektionserreger eingreift, sondern daß „humorale“ und „celluläre“ Schutzwirkungen fast stets Hand in Hand die Verteidigung übernehmen. In der Buchnerschen Alexinlehre und der Metschnikoffschen Phagocytenlehre finden die Erfahrungen über die natürlichen Schutzvorrichtungen des Organismus ihren hauptsächlichsten Ausdruck.

Antibakterielle Wirkungen des normalen Serums. Buchners Alexine.

Die Frage nach der Ursache für den Untergang der Bakterien im Körper eines infizierten Individuums hatte von dem Augenblick an die Forschung in erhöhtem Maße beschäftigt, als durch Versuche von Fodor ¹⁾ und Wyssokowitsch ²⁾ gezeigt worden war, daß die direkt in die Blutbahn lebender Tiere eingespritzten Bakterien schon nach relativ kurzer Zeit wieder vollständig aus dem Blute verschwunden sein können. Zwar hatte bereits Fodor die Ansicht ausgesprochen und auch durch Experimente zu stützen gesucht, daß das Blut baktericide Eigenschaften besitze, ein Schluß, der aus älteren Beobachtungen von Lewis und Cunningham ³⁾, Traube und Gscheidlen ⁴⁾, Grohmann ⁵⁾ u. a. sich gleichfalls zu ergeben schien, doch ist der sichere Beweis für diese wichtige Tatsache erst durch Nuttall ⁶⁾ in einwandfreier Weise erbracht worden. Nuttall konnte zeigen, daß die verschiedenen von ihm geprüften Bakterienarten in dem defibrinierten Blute und in den serösen Körperflüssigkeiten von Mensch und Tieren abgetötet werden, eine fundamentale Beobachtung, welche sehr bald von anderer Seite, durch Nissen ⁷⁾, v. Behring ⁸⁾ und namentlich H. Buchner ⁹⁾, vollste Bestätigung und weitere Ergänzung fand. Der letztgenannte Autor ist es, dem wir in erster Linie die exakte Erforschung der antibakteriellen Wirkungen der normalen Sera und das gründliche Studium der für die natürliche Resistenz des Organismus bedeutsamen Faktoren verdanken. Die von ihm in gemeinsamer Arbeit mit einer großen Zahl von Schülern gefundenen Tatsachen sollen daher den folgenden Darlegungen hauptsächlich als Grundlage dienen.

Das Blut bzw. das zellfreie Blutserum der einzelnen Tierspezies und auch des Menschen besitzt ausgesprochene bakterienfeindliche Eigenschaften, welche dadurch charakterisiert sind, daß die verschiedenen Bakterienarten in diesen Flüssigkeiten mehr oder minder rasch zugrunde gehen. Bringt man z. B. eine kleine Quantität, etwa 1—2 ccm, von dem Blutserum eines Hundes in ein Reagenzglas und fügt hierzu eine nicht allzu große Menge von Typhusbakterien, so vermag man alsbald eine merkbliche Abnahme der Keimzahl und nach kurzer Zeit, je nach der Zahl der ausgesäten Keime, sogar eine Abtötung sämtlicher Bakterien zu konstatieren. Man überzeugt

sich hiervon am einfachsten in der Weise, daß man nach der zuerst wohl von Nuttall und Buchner vorgeschlagenen Methode von Zeit zu Zeit gleich große Tröpfchen des infizierten Serums mit der Platinöse entnimmt und durch Verarbeitung zu Gelatineplatten auf ihren Keimgehalt prüft. Die gleiche **baktericide Fähigkeit** kommt, wenn auch in etwas geringerem Grade, anderen Körperflüssigkeiten zu, den Extrakten der verschiedensten Organe und vor allen Dingen entzündlichen Exsudaten.

Wenn auch so gut wie regelmäßig eine jede Serumart durch bakterien-tötende Kraft ausgezeichnet ist, so gelangt doch diese Eigenschaft keineswegs etwa jeder Bakterienart gegenüber stets in der nämlichen Weise zum Ausdruck. Einmal zeigen, wie dies ja kaum anders zu erwarten, Individuen derselben Art nicht ganz unerhebliche Differenzen in der baktericiden Wirksamkeit des Blutes, namentlich aber werden die verschiedenen Bakterienarten durch die einzelnen Serumarten in durchaus ungleichem Maße beeinflusst. Spricht man auch schlechthin von „der“ baktericiden Wirksamkeit des Blutes oder einer bestimmten Serumart, so ist dabei doch stets zu berücksichtigen, daß es sich hier nicht um eine konstante, allgemein wirksame Kraft, etwa nach Art einer antiseptischen Substanz, vielmehr um rein biologische Vorgänge handelt, welche in den eigenartigen spezifischen Beziehungen zwischen Serum und Infektionserreger ihre Begründung finden. So wissen wir, um nur einige wenige Beispiele anzuführen, daß Hundeserum selbst größere Mengen von Typhusbakterien abzutöten vermag, anderen Bakterienarten gegenüber, wie *Bact. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pyocyaneus* usw. aber weniger wirksam ist. Pferdeserum übt auf die nämliche Bakterienart einen zwar deutlichen entwicklungshemmenden, jedoch nicht baktericiden Einfluß aus, während Meerschweinchen- und Kaninchenblut im Reagenzglas von Anfang an den Typhusbakterien eine fast ungehinderte Vermehrung und Entwicklung gestatten. Ähnlich verhält es sich mit einer Reihe anderer Bakterienarten, z. B. den Choleravibrionen, welche in dem Blute von Meerschweinchen und Kaninchen in ihrem Wachstum kaum gestört, durch Pferde-, Ziegen- und auch menschliches Serum sehr erheblich geschädigt, unter Umständen direkt abgetötet werden. Milzbrandbacillen wiederum vermögen sich in den bisher genannten Serumarten ohne weiteres zu vermehren und lassen lediglich in dem Kaninchen-serum eine verminderte Wachstumsenergie erkennen; bei Anwendung von Rinderserum tritt dagegen meist schon eine deutlich nachweisbare Entwicklungshemmung in die Erscheinung, und in dem Serum von weißen Ratten gehen Milzbrandbacillen sogar nach kurzer Zeit zugrunde, während andererseits dieses nämliche Rattenserum andere Bakterien, wie z. B. Pneumokokken, anscheinend nicht im geringsten schädigt und zu üppigster Entwicklung gelangen läßt.

Es äußert sich also die bakterienfeindliche Wirkung eines Blutserums nur nach einer ganz bestimmten Richtung hin, so daß eine Serumart, welche den einen Mikroorganismus abzutöten vermag, einen anderen in seinem Wachstum höchstens beeinträchtigt, für einen dritten sogar einen vortrefflichen Nährboden darstellt.

Neben der qualitativ differenten Wirksamkeit, wie sie somit ein jedes Blut hinsichtlich seiner baktericiden Eigenschaften hervortreten läßt, sind aber auch gewisse quantitative Verhältnisse beachtenswert und für das Verständnis dieser Dinge von entscheidender Bedeutung. Hätten wir in dem Blutserum nichts weiter als eine antibakteriell wirkende Substanz von der Art

sonstiger Desinfizientien vor uns, so müßte die bakterienfeindliche Wirkung ganz unabhängig von der Zahl der eingebrachten Keime zum Ausdruck gelangen. Es müßte eine Abtötung der Mikroorganismen unter allen Umständen erfolgen, gleichgültig, ob dem Serum ein einziger Keim oder einige wenige Keime oder auch viele Millionen zugeführt würden. Dies ist aber durchaus nicht der Fall, vielmehr ist die baktericide Wirksamkeit eines Blutserums quantitativ stets scharf begrenzt, insofern als eine abgemessene Menge des letzteren nur eine ganz bestimmte Zahl von Bakterien abzutöten vermag, einer größeren Zahl gegenüber aber versagt. Man kann sich von dieser Tatsache leicht überzeugen, wenn man eine Reihe von Reagenzröhrchen mit gleichen Mengen von Serum füllt und nun mit verschiedenen Mengen von Bakterien infiziert. Das Röhrchen mit der geringsten Keimzahl wird dann vielleicht schon nach einer halben oder einer Stunde vollkommen steril sein, das zweite nach 5 oder 6 Stunden usw., während auf der anderen Seite das Serum, dem von vornherein die reichsten Bakterienmengen zugesetzt waren, einen schädigenden Einfluß überhaupt vermissen lassen und von Anfang an eine üppige Entwicklung der Keime gestatten wird. Zwischen diesen beiden Extremen läßt sich aber — und das ist für das Verständnis der Serumwirkung von großem Interesse — ein mittlerer Grad antibakterieller Beeinflussung feststellen, der dadurch charakterisiert ist, daß nach einem Stadium einer vorübergehenden Entwicklungshemmung bezw. Verminderung der Keimzahl alsbald wieder eine rasche und lebhaft Vermehrung der Mikroorganismen Platz greift. Die Leistungsfähigkeit des Blutserums hat also in dem letzteren Falle offenbar nicht ausgereicht, sämtliche Keime abzutöten, so daß die überlebenden Bakterien nun späterhin nach Erschöpfung der baktericiden Kräfte des Serums sich in der vortrefflichen Nährlösung ungestört weiter zu entwickeln vermögen. Denn, daß in der Tat die antibakterielle Wirkung des Serums bei der Vernichtung der Mikroorganismen verloren geht, daß die baktericiden Stoffe dabei verbraucht werden, ist eine Annahme, welche sich schon aus den bisher erwähnten Tatsachen wohl mit zwingender Notwendigkeit ergibt. Wie sollte es sich sonst in dem eben angeführten Beispiel erklären lassen, daß in einem Augenblick, in welchem die gewaltigen Mengen von Bakterien bis auf einen verschwindend geringen Rest abgetötet waren, nun mit einem Male jede weitere Entwicklungshemmung aufhört und einer energischen Bakterienvermehrung Platz macht? Zudem läßt sich zeigen, daß ein Serum, in welchem Bakterien einmal zur Abtötung gelangt waren, damit auch für neu eingesäte Bakterien seiner baktericiden Fähigkeit verlustig gegangen ist.

Die baktericide Wirkung des normalen Blutserums ist von Buchner auf die Existenz besonderer Stoffe zurückgeführt worden, die er mit dem Namen der **Alexine**, Schutzstoffe (von *ἀλέξω* = abwehren, schützen), belegt hat. Wenn auch unsere heutigen Anschauungen über die Natur und Wirkungsweise jener Substanzen sich nicht mehr ganz mit den früheren Buchnerschen Ansichten decken, so können doch die von Buchner erhobenen Befunde nach ihrem tatsächlichen Inhalt noch jetzt als maßgebend anerkannt werden. Die wichtigsten Eigenschaften der Alexine haben wir bereits kennen gelernt. Sie bestehen eben in der quantitativ und qualitativ begrenzten Fähigkeit der Bakterienvernichtung. Was wir sonst über die Natur jener Stoffe aussagen können, läßt sich mit wenigen Worten erledigen. Sie sind äußerst labiler Art und besitzen gegenüber den verschiedensten chemischen und physikalischen

Schädigungen eine sehr geringe Widerstandsfähigkeit. So geht schon nach verhältnismäßig kurzer Aufbewahrung die baktericide Wirkung des Serums vollkommen oder größtenteils verloren, und zwar um so rascher, je leichter Luft und Licht Zutritt finden. Vor allen Dingen aber werden die Alexine durch Erhitzen auf 55–60° zerstört, und damit das Serum seiner bakterienfeindlichen Eigenschaften vollständig beraubt („inaktiviert“). Diese außerordentlich wichtige Tatsache ist wohl zuerst von Nuttall festgestellt und späterhin von Buchner in weitestem Umfange bestätigt worden. Sie bildet den Ausgangspunkt und die Grundlage seiner Anschauungen über die Natur der baktericiden Vorgänge im normalen Serum und speziell für die Annahme besonderer bakterientötender Stoffe von der Art der Alexine. Gegen niedrige Temperaturen sind die Alexine dagegen sehr widerstandsfähig. Die baktericide Wirkung der Sera läßt sich in der Kälte gut konservieren; selbst durch Gefrieren wird sie im allgemeinen nicht erheblich geschädigt. Die Tatsache, daß durch Auflösung roter Blutkörperchen das Blutserum seiner antibakteriellen Eigenschaften ganz oder teilweise verlustig gehen kann, und daß zum sicheren Gelingen der Reaktion die Verwendung eines völlig klaren, hämoglobinfreien Serums wichtigste Vorbedingung ist, war bereits durch Buchner bei seinen ersten Untersuchungen festgestellt worden. Die von ihm gegebenen Erklärungen sind indessen, wie wir heute wissen, nicht zutreffend, vielmehr haben erst die bei dem Studium der Bakteriolyse und Hämolyse im Immunserum gewonnenen Erfahrungen auch über dieses eigenartige Phänomen Licht verbreitet. Bei der Besprechung der Eigenschaften der Komplemente wird hiervon ausführlicher die Rede sein.

Welcher Art die Buchnerschen Alexine nach ihrer chemischen Konstitution sind, läßt sich auch zurzeit nicht sicher beantworten. Buchner faßte sie als aktive Eiweißstoffe auf und war späterhin geneigt, sie den proteolytischen Fermenten zuzurechnen. Es sei in diesem Zusammenhang noch darauf hingewiesen, daß die Alkaleszenz des Serums an sich für die Baktericide ohne Bedeutung ist, wie schon aus älteren Versuchen von Buchner und namentlich von v. Lingselsheim¹⁰⁾ hervorgeht. Kohlensäure- und Sauerstoffgehalt spielen gleichfalls keine Rolle, wohl aber der Salzgehalt des Serums. Durch Entsalzen auf dem Wege der Dialyse verliert das Serum seine bakterientötende Kraft (Buchner).

Neben einer großen Anzahl bestätigender und ergänzender Untersuchungen (Stern¹¹⁾, Rovighi¹²⁾, Prudden¹³⁾, Tria¹⁴⁾, Behring u. Nissen¹⁵⁾, Pekelharing¹⁶⁾, Kionka¹⁷⁾, Lubarsch¹⁸⁾, Enderlen¹⁹⁾, v. Székely u. Szana²⁰⁾ u. v. a.) hat es nicht an Einwänden gegen die Buchnersche Lehre von dem Vorkommen und der Bedeutung extracellulärer, in den Körpersäften gelöster Schutzstoffe gefehlt. Vor allen Dingen wurde von mancher Seite behauptet, daß die im Reagenzglas angestellten Versuche einen Rückschluß auf die innerhalb des tierischen Organismus wirksamen Kräfte keineswegs gestatteten, ja überhaupt nicht einmal für das tatsächliche Vorkommen besonderer baktericider Substanzen einen einwandfreien Beweis erbrächten. So wurde namentlich von Fischer²¹⁾ die Ansicht vertreten, daß der Untergang der Bakterien im zellfreien Serum auf osmotische Störungen zurückzuführen sei. Auch Baumgarten²²⁾ hatte auf Grund von Versuchen, die er in Gemeinschaft mit einer Reihe von Schülern und Mitarbeitern (Jetter²³⁾, Walz²⁴⁾, Finckh²⁵⁾) anstellte, sich im großen und ganzen zu dieser Anschauung bekannt. Ebenso glaubten Metschnikoff²⁶⁾, v. Székely²⁷⁾, Christmas²⁸⁾ u. a., daß

das Absterben der Mikroorganismen in dem normalen Blutserum lediglich als eine „Konzentrationswirkung“ aufzufassen und durch den Umstand zu erklären, sei, daß die Bakterien aus einem Medium von geringerer Konzentration, z. B. Bouillonkulturen, plötzlich in ein stärker konzentriertes übertragen würden. Schon Buchner²⁹⁾ wies indessen die Unhaltbarkeit derartiger Vorstellungen nach, indem er betonte, daß einmal der Übergang von einem Nährboden auf einen anderen trotz vorübergehender Entwicklungshemmung von den Bakterien im allgemeinen gut vertragen würde, daß ferner durch Konzentrationswirkung, z. B. Eintragen in 10prozentige Rohrzucker- und Peptonlösungen die Bakterien nicht geschädigt werden, daß endlich aber auch bestimmte Beobachtungen dem erwähnten Einwande direkt widersprächen. Die Tatsache, daß ein Serum bei Erwärmung auf 55°, trotz unveränderter Konzentration, seine bakterientötende Fähigkeit einbüßt, und der weitere Umstand, daß die baktericiden Eigenschaften eines jeden Serums den verschiedenen Bakterienarten gegenüber so ausgesprochene qualitative Differenzen hervortreten lassen, ist ohne die Annahme besonderer bakterienfeindlicher Stoffe kaum recht zu verstehen. Auch konnten Denys u. Kaisin³⁰⁾, sowie Klimoff³¹⁾ direkt den Beweis erbringen, daß Bakterien, die vorher in unwirksamem Blut gezüchtet waren, bei Übertragung in neues aktives Blut bzw. Serum ohne weiteres abgetötet wurden, genau ebenso wie bei der Übertragung aus Agar- oder Bouillonkulturen. Die Vorbedingungen für einen schädigenden Einfluß jener hypothetischen osmotischen Störungen waren also in diesem Falle beseitigt, und trotzdem wurden die Bakterien abgetötet. Spätere Versuche von Trommsdorff³²⁾, Cohn³³⁾ u. a. haben diese Beobachtungen vollkommen bestätigt und zugleich auch auf die baktericide Wirkung gewisser Immunsera ausgedehnt. Im besonderen hat dann v. Lingelsheim¹⁰⁾ durch eine Reihe exakter Experimente gezeigt, daß osmotische Störungen für die Erklärung der antibakteriellen Serumwirkung ohne erhebliche Bedeutung sind, und namentlich sind es die neueren Untersuchungen der Ehrlichschen und Pfeifferschen Schule über die Eigenschaften der antibakteriellen Immunsera, die der angedeuteten Vorstellung auch den letzten Boden entzogen haben.

Die Behauptung, daß in dem Blute oder Blutserum stets nur die schwächeren bakteriellen Elemente zugrunde gehen, die übrigen aber nicht geschädigt werden, sei als ein weiterer unhaltbarer Einwand gegen die Bedeutung der Alexinwirkung erwähnt. Wäre diese, früher gelegentlich geäußerte Anschauung in der Tat zutreffend, so müßte der Prozentsatz der absterbenden Keime bei der Aussaat beliebiger Bakterienmengen stets etwa der gleiche sein. Wie indessen Buchner zuerst gezeigt hat, ist das keineswegs der Fall; vielmehr ist die Zahl der abgetöteten Bakterien, prozentual berechnet, umso geringere, je größer die Menge der ausgesäten Keime.

Als Hauptargument gegen die Buchnersche Lehre von den natürlichen Schutzstoffen wurde vor allen Dingen aber immer wieder geltend gemacht, daß die baktericiden Eigenschaften des Blutes, wie sie allerdings im Reagenzglas zu konstatieren seien, lediglich dem „toten“, extravaskulären Blute zukämen, wahrscheinlich erst bei der Gerinnung des Blutes zur Entstehung gelangten, hingegen dem „lebenden“, im Körper zirkulierenden Blute fehlten. Wenigstens müsse gegen eine Identifizierung der Reagenzglaswirkung mit vitalen Vorgängen Einspruch erhoben und der Beweis gefordert werden, daß tatsächlich auch innerhalb des Körpers das Blut bzw. Blutserum entwicklungshemmend und tötend auf Bakterien einwirke.

Auch dieser Einwand hat sich als hinfällig erwiesen. Von vornherin war damit die bereits früher erwähnte Tatsache unvereinbar, daß das Blut bzw. zellfreie Blutserum um so intensiver wirkt, je frischer es ist, und über den höchsten Grad antibakterieller Leistungsfähigkeit gerade in dem Augenblicke verfügt, wenn es aus dem Tierkörper gewonnen wird. Erst außerhalb des Tierkörpers, und zwar schon innerhalb der ersten 24 Stunden, macht sich eine deutlich fortschreitende Verminderung seiner baktericiden Fähigkeiten bemerkbar. Wäre die Baktericidie in der Tat nur eine in vitro erzeugte Erscheinung, so müßten die Verhältnisse naturgemäß genau umgekehrt liegen. Auch der weitere Umstand, daß die Alexinwirkung bei 37° am raschesten eintritt, spricht in gewissem Sinne für den vitalen Charakter des Phänomens. In besonderen Versuchen haben aber ferner eine Reihe von Forschern darzutun vermocht, daß auch innerhalb der Gefäße, im lebenden Tiere, die bakterientötende Wirkung des Blutes ganz in der nämlichen Weise beobachtet werden kann, wie im Reagenzglase (Buchner³⁴), Stern¹¹), Enderlen¹⁹) u. a.). Besonders beweisend sind die Experimente von de Giaksa und Guarnieri³⁵), welche bei Hunden und Kaninchen an der doppelt unterbundenen Carotis den Untergang der Bakterien im Blute konstatieren konnten. (Über weitere überzeugende Experimente von Gruber, Wilde u. a. vgl. Hahn³⁶.) Ja wir wissen, seitdem zuerst Wyssokowitsch in sorgfältigen Untersuchungen das Schicksal der in die Blutbahn injizierten Bakterien genauer verfolgt hat, wie außerordentlich rasch fast sämtliche Bakterienarten aus dem Blute lebender Tiere zu verschwinden pflegen. In vielen Fällen kommt dabei freilich die einfache mechanische Entfernung aus dem Blutstrom und die Ablagerung der Bakterien in den einzelnen Organen (Milz, Leber) in Frage, doch spielt zweifellos auch die antibakterielle Wirkung der Blutflüssigkeit meist eine sehr bedeutsame Rolle. So pflegen bekanntlich selbst diejenigen Infektionserreger, welche durch ihre septikämische Verbreitung innerhalb des tierischen Organismus charakterisiert sind, keineswegs von Anfang an sich im Blute anzusiedeln und zu vermehren, sondern erst in einem sehr späten Stadium, mitunter nur kurze Zeit vor dem Tode des Tieres, in die Blutbahn überzugehen. Untersucht man z. B. ein mit Milzbrand infiziertes Meerschweinchen einige Stunden, bevor es der Infektion erliegt, so findet man im Blute des Tieres die Milzbrandbacillen überhaupt noch nicht oder höchstens in so spärlichen Exemplaren, daß ihr Nachweis nur auf kulturellem Wege gelingt; wogegen bei natürlichem Ablauf der Infektion die Bakterien ja schließlich so massenhaft im Blute angetroffen werden, daß man sie in jedem Gesichtsfelde des mikroskopischen Präparates in großer Zahl wahrnehmen kann. Ähnliches, wenn auch nicht ganz so prägnant, ist bei der Streptokokken- und Pneumokokkeninfektion zu beobachten. Wir müssen diese Tatsache offenbar dahin deuten, daß die Bakterien zunächst durch die bakterienfeindlichen Kräfte des Blutes von einer intravaskulären Verbreitung ferngehalten werden und erst von dem Augenblick an in das Blut einzudringen und sich darin zu halten vermögen, in dem unter dem Einfluß der fortschreitenden Infektion der Organismus seine Schutzkräfte erschöpft hat. Das Auftreten der Bakterien im Blute würde unter diesem Gesichtspunkte dem Verschwinden der baktericiden Stoffe aus dem Blute parallel gehen müssen und damit zugleich ein prognostisch ungünstiges Zeichen abgeben. Es steht diese, aus den Tierexperimenten sich notwendig ergebende Schlußfolgerung auch mit klinischen Beobachtungen durchaus in Einklang.

Der letzte Zweifel an der baktericiden Wirkung der zellfreien Körpersäfte ist schließlich durch die Pfeifferschen Experimente und die hieran anknüpfenden zahllosen neueren Untersuchungen über Bakteriolyse und Hämolyse beseitigt worden. Man kann, wie wir bei Besprechung der Immunitätserscheinungen sehen werden, in besonderer Weise Einblick gewinnen in die innerhalb des Organismus sich abspielenden baktericiden Prozesse und hierbei feststellen, daß auch bei normalen Individuen die injizierten Bakterien in den zellfreien Körperflüssigkeiten tatsächlich zugrunde gehen.

Nur einer Beobachtung sei noch mit einigen Worten gedacht, die dem soeben widerlegten Einwande von der Verschiedenheit extra- und intravaskulärer Blutwirkung längere Zeit eine gewichtige Stütze zu liefern schien. Lubarsch³⁷⁾ hatte bezüglich des Milzbrandes darauf hingewiesen, daß eine kleine Bakterienmenge, die in vitro von dem Serum sicher abgetötet wird, das lebende Tier ohne weiteres tödlich infiziert, daß also mit anderen Worten das Kaninchenblut im Reagenzglase eine viel größere Zahl von Milzbrandbakterien abzutöten vermag als im Tierkörper. Demgegenüber hat wiederum Buchner³⁴⁾ diese an sich richtige Beobachtung erst richtig zu deuten und durch ein bekanntes Experiment zu erläutern gewußt. Werden 2 Reagenzgläser mit gleichen Mengen einer bestimmten Serumart (Hundeserum, Pferdeserum) gefüllt und nun mit der gleichen Anzahl von Bakterien (Typhusbakterien) beschickt, jedoch mit dem Unterschiede, daß man das erste Röhrchen in der gewöhnlichen Weise impft, in das zweite aber ein kleines Bäschchen entfetteter Watte einbringt, das mit einem Tröpfchen der zur Aussaat bestimmten Bakterien vorher durchtränkt ist, so ist in beiden Röhrchen das Ergebnis ein durchaus verschiedenes. Während in dem ersten Reagenzglase die Bakterien mehr oder minder rasch zugrunde gehen, ist in der anderen Probe höchstens eine vorübergehende Entwicklungshemmung, dann aber wieder eine sehr üppige Vermehrung der Keime zu konstatieren. Es werden in diesem Falle die Bakterien in den engen Räumen zwischen den Fasern der Baumwolle zurückgehalten und damit vor der vernichtenden Wirkung des Blutes bzw. Blutserums bewahrt, das nur sehr unvollkommen und langsam in das Innere des Bäschchens einzudringen vermag. Ganz die gleichen Verhältnisse liegen augenscheinlich im Tierkörper vor, wo in dem erwähnten Beispiele der Milzbrandinfektion die Bakterien alsbald nach der intravenösen Einführung in das Kapillargebiet verschleppt und daselbst lokalisiert werden. Hier befinden sie sich stets unter Bedingungen, welche sie der Einwirkung des Blutes und der Berührung mit dessen baktericiden Substanzen bis zu einem gewissen Grade entziehen. Ohne Zweifel spielt sich, wie Buchner wohl mit Recht betont, in den Kapillaren des Tierkörpers eben ganz etwas ähnliches ab, wie im Reagenzglase „in den kapillaren Zwischenräumen der Baumwollfasern“.

Wenn somit die von Lubarsch mitgeteilte, auf den ersten Blick allerdings auffällige Beobachtung eine einfache Erklärung gefunden hat und als Beweis gegen die Existenz baktericider Schutzstoffe im Körper des lebenden Tieres nicht herangezogen werden darf, so hat man andererseits diese und ähnliche Tatsachen dazu benutzen wollen, um die Bedeutung und den Schutzwert der Alexine für den Organismus in Zweifel zu ziehen. Soll man die bakterienfeindlichen Kräfte der zellfreien Körpersäfte, also in erster Linie des Blutserums, als eine wirksame Waffe des Tierkörpers in der Bekämpfung von Infektionen betrachten, so müßten jene Wirkungen — und dies ist das letzte Bedenken, das man gegen die Buchnersche Alexintheorie geltend

gemacht hat — Hand in Hand gehen mit der Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen die verschiedenen Infektionserreger. Je leichter ein Tier der Infektion mit irgend einer Bakterienart zu widerstehen vermag, um so stärker baktericide Eigenschaften müßte das Blut dem betreffenden Krankheitserreger gegenüber äußern, und umgekehrt müßten in dem Blute sehr empfänglicher Tierarten die Krankheitserreger in üppigster Weise gedeihen können. Das ist aber, wie man betont hat, keineswegs der Fall. So werden z. B. Milzbrandbacillen in dem Serum der so überaus empfänglichen Schafe nicht unbeträchtlich geschädigt, andererseits von dem Serum künstlich immunisierter Tiere der gleichen Art nicht stärker angegriffen; Choleravibrien vermögen trotz der hohen Empfänglichkeit des Menschen für Cholera im menschlichen Blutserum nur unvollkommen zu gedeihen; Pneumokokken gelangen im Blute der von Natur nahezu unempfindlichen Meerschweinchen genau so unbehindert zur Entwicklung, wie in dem Blute vollempfindlicher oder künstlich immunisierter Kaninchen (Behring u. Nissen¹⁵⁾). Durch derartige Feststellungen glaubte man die Zweckmäßigkeit der „Alexinwirkung“ auf das schlagendste widerlegt zu haben.

So einfach liegen die Dinge nun freilich nicht. Beobachtungen, wie die eben angedeuteten, können schon deshalb nicht als Beweis gegen den Schutzwert der baktericiden Serumwirkung vorgebracht werden, weil die Verhältnisse der natürlichen oder künstlich erzeugten Immunität, von denen noch ausführlicher die Rede sein wird, in den Kreis dieser Betrachtungen nicht gezogen werden dürfen, vielmehr unter völlig anderen Gesichtspunkten zu beurteilen sind. Es spielen hier Faktoren eine entscheidende Rolle, denen gegenüber die Alexinwirkung ganz zurücktritt. Die Alexine sind die natürlichen, nicht erst künstlich geschaffenen Schutz Waffen des einzelnen Individuums und dürfen infolgedessen auch nur zu der größeren oder geringeren Resistenz des einzelnen Menschen oder Tieres in Beziehung gebracht werden. Die Zahl der Beispiele, in denen Widerstandsfähigkeit eines Individuums und baktericide Wirkung seines Serums nicht parallel gehen, schrumpft unter dieser Einschränkung schon sehr beträchtlich zusammen. Immerhin bestehen ohne Frage Ausnahmefälle, namentlich in dem Sinne, daß trotz verhältnismäßig schwacher Alexinwirkung eine nicht unbedeutende individuelle Resistenz nachgewiesen werden kann. Es ist daher schon von Buchner, wohl mit Recht, darauf aufmerksam gemacht worden, daß die Alexine keineswegs dauernd und in stets gleich bleibender Menge im Körper vorhanden sind, vielmehr quantitativen Schwankungen unterliegen und namentlich oft erst im Bedarfsfalle, d. h. bei drohender oder stattgehabter Infektion vom tierischen Organismus produziert werden. So haben z. B. die Untersuchungen von Denys u. Kaisin³⁰⁾ den sehr bemerkenswerten Nachweis erbracht, daß das Blutserum des Hundes, welches normalerweise Milzbrandbacillen und Colibacillen nicht abzutöten vermag, sehr rasch baktericide Eigenschaften erwirbt, sobald man das Tier einer Infektion mit den genannten Bakterienarten unterwirft. Hier erscheinen also die Schutzstoffe tatsächlich nicht früher im Blute, als bis sie gebraucht werden. Aber die „Schlagfertigkeit“ der Alexine geht vermutlich noch weiter. Eine Reihe von Tatsachen legt die Annahme nahe, daß nicht nur in dem Augenblick, wo der Tierkörper ihrer bedarf, sondern direkt auch an der bedrohten Stelle die baktericide Kraft des Blutes bzw. der Körpersäfte zu erhöhter Wirksamkeit gelangt.

Die Frage nach der Natur und Herkunft der Alexine hatte schon frühzeitig zu der Überzeugung geführt, daß es besondere zellige Elemente des Organismus sein müßten, denen die Alexine ihre Entstehung verdanken (Hankin³⁸), Bitter³⁹), de Christmas²⁸) u. a.). Hankin betonte zuerst, daß die Leukocyten, und zwar ganz bestimmte Formen derselben, nämlich die pseudoeosinophilen oder amphophilen Leukocyten, als die Quelle der Alexine anzusehen seien, und bezeichnete daher diese Elemente direkt als „Alexocyten“. Im besonderen sollten, wie Hankin weiter nachzuweisen versuchte, die pseudoeosinophilen Granula die Muttersubstanz darstellen, aus welcher später die Alexine gebildet würden. Von anderer Seite glaubte man in dem Zellkern oder in gewissen Bestandteilen des letzteren Substanzen gefunden zu haben, welche mit den Alexinen identisch seien (Vaughan⁴⁰), Kossel⁴¹)). Denys und seine Mitarbeiter Kaisin und Havet⁴²), sowie Buchner⁴³) haben die Bedeutung der Leukocyten für die Entstehung der Alexine alsdann in überzeugender Weise dargetan durch den Nachweis, daß die Körpersäfte eines Tieres um so energischer bakterientötend wirken, je reicher dieselben an Leukocyten sind. So konnte Buchner zeigen, daß bei einem und demselben Tiere die baktericide Fähigkeit verschiedener Körpersäfte je nach dem Leukocytengehalt sehr ausgesprochenen Schwankungen unterworfen ist. Ein durch Aleuronatinjektion bei Kaninchen erzeugtes, außerordentlich leukocytenreiches pleuritiches oder peritonitisches Exsudat vermag Bakterien in weit stärkerem Maße abzutöten als das zellfreie Blutserum des gleichen Tieres. Für Typhusbacillen, Staphylokokken, Choleravibrionen usw. wurden übereinstimmende Resultate erhalten. Daß der erhöhte baktericide Effekt in diesen Experimenten etwa einfach, wie Metschnikoff und auch Denys u. Havet annahmen, auf Rechnung phagocytärer Vorgänge zu setzen sei, konnte Buchner dadurch widerlegen, daß er die leukocytenreiche Flüssigkeit gefrieren ließ und nach dem Auftauen genau ebenso wirksam fand, wie vorher. Durch diesen Eingriff werden, wie erwähnt, die Alexine in keiner Weise geschädigt, während die weißen Blutkörperchen rasch zugrunde gehen. Hieraus ergibt sich, daß die verstärkte baktericide Leistungsfähigkeit nicht an die Lebenstätigkeit der Leukocyten, sondern nur an die Anwesenheit gewisser leukocyitärer Substanzen gebunden sein muß (Buchner⁴³), Schuster⁴⁴), Hahn⁴⁵) u. a.). Es zeigte sich sogar weiter, daß die baktericide Wirkung eines Serums durch Zusatz abgetöteter Leukocyten nicht unerheblich verstärkt werden kann (Hahn). Dabei ist von größter Bedeutung, daß die leukocytenreichen Exsudate ebenso wie das zellfreie Blutserum bei Erhitzen auf 55° ihre baktericide Fähigkeit verlieren, ihre Wirkung also die charakteristischen Eigenschaften der Alexinwirkung besitzt und sich von derjenigen der resistenten Nukleine, Nukleinsäuren usw. (Vaughan⁴⁰), Kossel⁴¹)) grundsätzlich unterscheidet. Die baktericiden Leukocytenstoffe sind dann weiterhin durch Denys u. Leclef⁴⁶), van der Velde⁴⁷), Schattenfroh⁴⁸), Löwit⁴⁹), Bail⁵⁰) u. v. a. genauer studiert worden, und, wenn auch in mancher Hinsicht die Befunde der Autoren etwas divergieren, so kann dennoch kaum bezweifelt werden, daß wir die Bildungsstätte der Alexine in die Leukocyten zu verlegen haben. Dabei muß natürlich die Frage offen bleiben, ob nicht daneben noch andere Zellarten des Tierkörpers der gleichen Funktion dienen können. Es spricht sogar manches dafür, daß die Leukocyten nicht die einzige Quelle der Alexine darstellen.

In welcher Weise die Alexinbildung zustande kommt, läßt sich zurzeit

nicht mit Sicherheit entscheiden. Von Metschnikoff⁵¹⁾, Bordet⁵²⁾, Mesnil⁵³⁾ u. a. wird seit langem der Standpunkt vertreten, daß die Alexine lediglich durch den Untergang der Leukocyten auf dem Wege der „Phagolyse“ in Freiheit treten, also Zerfallsprodukte dieser Zellen repräsentieren. Demgegenüber weisen aber doch eine Reihe von Experimenten auf die Möglichkeit hin, daß auch die lebenden und intakten Leukocyten Stoffe von der Art der Alexine ausscheiden und als Sekretionsprodukte den zellfreien Körperflüssigkeiten mitteilen können (vgl. Hahn⁴⁵⁾).

Die zelltötende Wirkung des normalen Blutserums erstreckt sich nicht allein auf Bakterien, sondern, wie bereits Buchner⁵⁴⁾ feststellte, auch auf rote Blutkörperchen und, wie wir heute wissen, ganz allgemein auf körperfremde zellige Elemente der allerverschiedensten Art. Buchner unterscheidet schon die baktericide und globulicide Serumwirkung (vgl. hierüber (S. 535).

Von den sonstigen antibakteriellen Kräften des Blutes und der Körpersäfte gesunder Individuen wird bei der Erörterung der Immunitätsreaktionen noch genauer die Rede sein. Es kommen hier wesentlich die normalen Agglutinine, Bakteriotropine (Opsonine), Präzipitine und Antitoxine in Frage.

Über den Ursprung der im Blute normaler Menschen und Tiere vorkommenden Schutzstoffe ist etwas sicheres nicht auszusagen. Die Annahme, daß diese Substanzen auch nur, wie die später zu besprechenden Immunsustanzen, durch eine spezifische Immunitätsreaktion erzeugt werden können, ihre Entstehung also gewissermaßen einer latent gebliebenen Infektion verdanken, dürfte kaum allgemein zutreffen. Wenigstens ist ein Beweis hierfür schwer zu erbringen. Es verdient indessen hervorgehoben zu werden, daß die Entwicklung aller jener Stoffe offenbar erst relativ spät, im Laufe des extrauterinen Lebens, erfolgt. Fötale Blut läßt im Vergleich mit mütterlichem Blut, wie überhaupt mit dem Blute erwachsener Individuen einen äußerst geringen Gehalt an derartigen Substanzen erkennen oder ist in der Regel sogar völlig frei davon. Dies ergibt sich in ganz übereinstimmender Weise aus den Untersuchungen von Resinelli⁵⁵⁾, Halban u. Landsteiner⁵⁶⁾, Sachs⁵⁷⁾, Langer⁵⁸⁾, Schenk⁵⁹⁾, Martin⁶⁰⁾ u. a. über die Hämolyse und Hämagglutinine des fötalen bzw. kindlichen Blutes bei Mensch und Tier und wird in neueren Experimenten von Rywosch⁶¹⁾ auch für die baktericiden Antikörper des Hühnerblutes wahrscheinlich gemacht.

Literatur.

- 1) Fodor, Arch. f. Hyg. IV, 1886 und Deutsche med. Wochenschr. Nr. 36. 1886.
- 2) Wyssokowitsch, Zeitschr. f. Hyg. I. 1886.
- 3) Lewis u. Cunningham, Ann. Report of the Sanit. Commission. (India). Calcutta 1872.
- 4) Traube u. Gscheidlen, Schles. Gesellsch. f. vaterländ. Kultur. Med. Sect. 13. 2. 1874.
- 5) Grohmann, Über die Einwirkung d. zellenfreien Blutplasmas auf einige pflanzliche Mikroorganismen. Inaug.-Diss. Dorpat. 1884.
- 6) Nuttall, Zeitschr. f. Hygiene. 1888. IV.
- 7) Nissen, Zeitschr. f. Hygiene. 1889. VI.
- 8) Behring, vgl. Behring u. Nissen¹⁵⁾.
- 9) Buchner, Archiv f. Hygiene. 1890. X.
— u. Voit, Arch. f. Hygiene. 1890. X.
— u. Sittmann, Ebendasselbst.
— u. Orthenberger, ebendasselbst.

- 10) **v. Lingelsheim**, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. XXXVII.
- 11) **Stern**, Zeitschr. f. klin. Med. XVIII.
- 12) **Rovighi**, Atti della R. Accad. Med. di Roma, XVI, vol. V, Ser. 11.
- 13) **Prudden**, Medic. Record, 1890.
- 14) **Tria**, zit. nach **Buchner** (1893).
- 15) **Behring** u. **Nissen**, Zeitschr. f. Hygiene. 1890. VIII.
- 16) **Pekelharing**, Zieglers Beitr. zur pathol. Anatomie. VIII.
- 17) **Kionka**, Zentralbl. f. Bakt. 1892. XII.
- 18) **Lubarsch**, Zentralbl. f. Bakt. 1889. VI.
- 19) **Enderlen**, Münch. med. Wochenschr. 1891.
- 20) **v. Székely** u. **Szana**, Zentralbl. f. Bakt. 1892. XII.
- 21) **Fischer, A.**, Zeitschr. f. Hygiene. 1900. XXXV.
- 22) **Baumgarten**, Berl. klin. Wochenschr. 1899, 1900, 1901.
- 23) **Jetter**, Arb. a. d. pathol. Institut. zu Tübingen (Baumgarten) 1892. I u. Zentralbl. f. Bakt. 1893. XIV.
- 24) **Walz**, Arbeiten a. d. pathol. Institut zu Tübingen (Baumgarten) 1899. III u. Münch. med. Wochenschr. 1899. Nr. 41.
- 25) **Finckh**, Zentralbl. f. Bakt. 1900. XXVIII und Arb. a. d. path. Institut zu Tübingen (Baumgarten), 1902. III.
- 26) **Metschnikoff**, Annal. Pasteur. 1889.
- 27) **v. Székely**, Zentralbl. f. Bakt. 1894. XVI.
- 28) **de Christmas**, Annal. Pasteur. 1891.
- 29) **Buchner**, Zentralbl. f. Bakt. 1890. VIII, 65.
- 30) **Denys** u. **Kaisin**, La Cellule. 1893. IX.
- 31) **Klimoff**, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. XXXVII.
- 32) **Trommsdorff**, Arch. f. Hygiene. 1901. XXXIX.
- 33) **Cohn**, Zeitschr. f. Hygiene. 1903. XLV.
- 34) **Buchner**, Hygien. Rundschau. 1891.
- 35) **de Giava** u. **Guarnieri**, Annal. de Micrographie. 1891.
- 36) **Hahn**, Kolle-Wassermann. 1904. IV.
- 37) **Lubarsch**, Zentralbl. f. Bakt. 1889. VI.
- 38) **Hankin**, Zentralblatt f. Bakt. 1892, XII und 1893, XIV und Zeitschrift für Hygiene. 1893. XIII.
- 39) **Bilster**, Zeitschr. f. Hyg. 1892. XII.
- 40) **Vaughan**, Medic. News. 1893. LXIII.
— u. **Mc. Clintock**, Zentralbl. f. Bakt. 1894. XV (Ref.).
- 41) **Kossel**, Zentralbl. f. Bakt. 1894. XV. (Autoreferat).
- 42) **Denys**, Zentralbl. f. Bakt. 1894, XVI u. La Cellule. 1894, X.
Denys u. **Havet**, La Cellule. 1894. X.
Havet, La Cellule. 1894. X.
- 43) **Buchner**, Münch. med. Wochenschr. 1894.
- 44) **Schuster**, Inaug.-Diss. München 1894.
- 45) **Hahn**, Arch. f. Hygiene. 1895. XXV.
- 46) **Denys** u. **Leclef**, La Cellule 1895. XI.
- 47) **van der Velde**, Zentralbl. f. Bakt. 1898. XXIII.
- 48) **Schattenfroh**, Arch. f. Hygiene. 1897. XXXI u. 1899. XXXV.
- 49) **Löwit**, Zentralbl. f. Bakt. 1898. XXIII.
- 50) **Bail**, Arch. f. Hygiene. 1897. XXX.
- 51) **Metschnikoff**, Annal. Pasteur 1893.
- 52) **Bordet**, Annal. Pasteur 1895 u. 1896.
- 53) **Mesnil** ebendasselbst.
- 54) **Buchner**, Münch. med. Wochenschr. 1892. Nr. 8.
— Archiv für Hygiene. 1893. XVII, 112. (Vgl. hier auch die weiteren Literaturangaben.)
- 55) **Resinelli**, zit. nach **Rywow**⁶¹⁾.
- 56) **Halban** u. **Landsteiner**, Münch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 12.
— Wien. klin. Wochenschr. 1900.
- 57) **Sachs**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1903. XXXIV.
- 58) **Langer**, Zeitschr. f. Heilkde. XXIV.

- 59) **Schenk**, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **XIX**.
 60) **Martin**, Zentralbl. f. Bakt., Orig., 1905. **XXXIX**.
 61) **Rywowich**, Zentralbl. f. Bakt., Orig., 1907. **XLIV**.

Phagocytose.

Der Vorgang der Phagocytose, die Aufnahme geformter Elemente durch lebende Zellen, ist im Tierreich außerordentlich weit verbreitet und kann auch bei pflanzlichen Organismen beobachtet werden. Man begegnet dieser Erscheinung bei niedersten, wie bei höchstorganisierten Lebewesen. Während indessen die Phagocytose, wie wir sie bei einzelligen Tieren wahrnehmen, wesentlich der Nahrungsaufnahme dient und dadurch charakterisiert ist, daß protoplasmatische Fortsätze der Zellen Nährstoffpartikelchen aufgreifen und so dem Zellkörper einverleiben, fallen den Phagocyten der Angehörigen höherer Tierklassen andere Aufgaben zu. Die Verdauung fester Nährstoffe vollzieht sich hier im allgemeinen extracellulär, wogegen die Phagocytose auf das engste mit den im Körper sich abspielenden Resorptionsprozessen verknüpft ist und sowohl unter normalen wie unter pathologischen Zuständen Zerfallsprodukte der verschiedensten Art zu beseitigen hat. Im weiteren Gegensatz zu den niederen Organismen ist bei höheren Tieren diese Fähigkeit so gut wie ausschließlich nur ganz besonderen Zellen eigen, und zwar denjenigen, welche dem Mesoderm entstammen. Von größter Bedeutung aber ist die Tatsache, daß derartige „Freßzellen“ sich nun nicht einfach auf die Resorption lebloser Gebilde beschränken, vielmehr auch imstande sind, körperfremde lebende Elemente aufzunehmen, zu verdauen und damit unschädlich zu machen. Wohl zuerst ist diese Erscheinung für die roten Blutkörperchen festgestellt worden. Der entscheidende Fortschritt in dieser Frage datiert aber erst von dem Augenblick, als Metschnikoff zeigte, daß auch lebende Infektionserreger auf dem Wege der Phagocytose vernichtet werden können.

Metschnikoff¹⁾ stellte seine ersten Untersuchungen an den Daphnien (Wasserflöhen) an, welche nicht selten an einer parasitären, durch eine Art Sproßpilz hervorgerufenen Affektion zu erkranken pflegen und bei der Kleinheit und Durchsichtigkeit ihres Körpers im lebenden Zustande ohne weiteres in toto der mikroskopischen Betrachtung unterworfen werden können. Dabei fand sich, daß alsbald nach dem Auftreten der Parasiten diese letzteren von großen Mengen zelliger Elemente überfallen, aufgenommen und unschädlich gemacht wurden. Die Beobachtung, daß dieses Ereignis im engsten Zusammenhange mit dem Verlaufe der Infektion stand, insofern als nur bei rascher und vollkommener Phagocytose die Tiere die Infektion überstanden, sowie eine Reihe weiterer gleichartiger Befunde, welche später zunächst bei dem Milzbrand der Kaninchen, dem Erysipel des Menschen, dem Rückfallfieber, dann aber bei zahlreichen anderen Infektionen erhoben werden konnten, führten Metschnikoff²⁾ schließlich zur Aufstellung seiner bekannten und viel umstrittenen Phagocytentheorie. Es sollen hiernach die Leukocyten ganz allgemein bei jeder Infektion sich der in den Körper eingedrungenen Mikroorganismen bemächtigen und somit die wichtigste Stütze und eigentliche Ursache der Immunität und Heilung darstellen. Metschnikoff erblickt in der Phagocytose ein Verteidigungsmittel, das im ganzen Tierreiche verbreitet ist und sich sowohl bei niederen Wirbellosen wie bei den höchsten Wirbel-

tieren, einschließlich des Menschen, beobachten läßt. „Eine Käferlarve oder ein Krustentier, ebensowohl wie ein Frosch, Krokodil, Vogel oder Säugetier u. dergl., im Falle, wenn diese Tiere gegenüber einem Mikrobion natürlich immun sind, üben als Hauptwaffe, um ihre Gesundheit zu erhalten, die intracelluläre Aufnahme und Verdauung durch Phagocyten. Und dies ganz gleich, ob das lebende Virus dem Pflanzen- oder Tierreiche angehört, ob es ein Spalt-, Sproß- oder Schimmelpilz ist, oder ob es der Gruppe der Protozoen oder Würmer beizurechnen ist.“

Inwieweit diese Hypothese zu Recht besteht und sich mit den sonst gefundenen Tatsachen vereinigen läßt, wird bei den verschiedenen Formen der Immunität im einzelnen zu erörtern sein. Hier sei lediglich das Phänomen der Phagocytose in Kürze beschrieben.

Nach Metschnikoff haben wir zwei Arten von Phagocyten zu unterscheiden, die Makrophagen und Mikrophagen. Zu den ersteren rechnet Metschnikoff die einkernigen Phagocyten, indem er zugleich die im Blute und in der Lymphe kreisenden Leukocyten dieser Art als mobile Makrophagen den fixen Makrophagen gegenüberstellt, wie sie hauptsächlich durch die großen Zellen der Milzpulpa und der Lymphdrüsen, daneben auch durch Endothelzellen einiger Organe, Knochenkörperchen und einige andere Elemente der Bindegewebsgruppe repräsentiert werden. Die beweglichen Makrophagen sind unter den einkernigen Phagocyten bei weitem die verbreitetsten. Als Mikrophagen werden demgegenüber von Metschnikoff vor allem die polynukleären Leukocyten bezeichnet, worunter er außer den mehrkernigen auch die mit einem gelappten Kern versehenen Leukocyten versteht. Ferner sind noch die eosinophilen Leukocyten im Sinne Metschnikoffs als Mikrophagen anzusprechen. Die Mikrophagen sind ausschließlich bewegliche Phagocyten und spielen bei der Bekämpfung der Infektionserreger die wichtigste Rolle, wogegen die Makrophagen wesentlich bei atrophischen Prozessen beteiligt sind. Nur in einigen besonderen Fällen, wie bei der Tuberkuloseinfektion von Tauben (Dembinski³⁾) oder der Rekurrensinfektion von Meerschweinchen (Sawtschenko u. Melkich⁴⁾), nimmt Metschnikoff auch eine entscheidende Mitwirkung der Makrophagen an.

Daß in der Tat gewissen Zellen, im besonderen den Leukocyten, die Fähigkeit zukommt, Bakterien jeder Art, ebenso wie andere geformte Elemente aufzunehmen, ist eine Erscheinung, von der man sich mit Leichtigkeit überzeugen kann. Es genügt z. B. die Injektion von Typhus-, Cholera- oder beliebigen anderen Bakterien in die Bauchhöhle von Meerschweinchen, um bei Anwendung gewisser Vorsichtsmaßregeln das Phänomen der Phagocytose in schönster Weise zur Anschauung zu bringen. Besonders lebhaft stellt sich die Phagocytose dar, wenn man den eben erwähnten Versuch in der Weise ausführt, daß man zuvor durch intraperitoneale Injektion von leukocytenanlockenden Substanzen in der Bauchhöhle der Tiere eine reiche Leukocytenansammlung künstlich erzeugt. Für die mikroskopische Untersuchung ist vornehmlich das gefärbte Präparat geeignet; wenigstens läßt sich hierbei die Formveränderung, welche die aufgenommenen Bakterien unter der fortschreitenden Verdauung erfahren, am besten erkennen, während am lebenden Objekte die mehr oder minder zahlreichen Körnungen des Leukocytenprotoplasmas von bakteriellen Elementen nicht immer leicht zu unterscheiden sind. Die von den Leukocyten aufgenommenen Bakterien zeigen anfänglich unveränderte Gestalt und Färbbarkeit. Erst allmählich gehen diese beiden Eigen-

schaften verloren, indem die Bakterienzellen stark verdickt und aufgequollen erscheinen, ihre typische Gestalt einbüßen und oft kugelige Form annehmen, daneben auch mit den gewöhnlichen Lösungen der basischen Anilinfarbstoffe nur schlecht zu imprägnieren sind. Viele der aufgenommenen Bakterien lassen sich dabei nunmehr mit Eosin gut färben. Manche Bakterienarten, wie z. B. Tuberkelbacillen oder Leprabacillen, können innerhalb der Phagocyten ihre äußere Form lange Zeit scheinbar intakt bewahren. Bemerkenswert ist das Verhalten der Bakterien gegenüber dem Neutralrot, indem sich hiermit nur die lebenden intracellulären Bakterien, aber weder die freien noch die im Innern der Phagocyten bereits abgestorbenen Bakterien tingieren.

Über Deutung und Würdigung des Phänomens herrschen noch bis zum heutigen Tage recht verschiedene Ansichten. Von Anfang an wurde der Einwand erhoben, daß den Phagocyten unter den Schutzkräften des tierischen Organismus nur eine untergeordnete Rolle zukäme, und daß ihre Wirksamkeit höchstens eine sekundäre, der eigentlichen Bakterienvernichtung erst folgende sei. Unter dem Einfluß der Buchnerschen Lehre wurde namentlich die Anschauung vertreten, daß die Phagocyten erst dann in Tätigkeit treten könnten, wenn die Bakterien bereits durch Schädigungen anderer Art in ihrer Widerstandsfähigkeit geschwächt seien. Man ging anfänglich sogar so weit, zu erklären, daß überhaupt nur abgetötete, aber niemals lebende Mikroorganismen von den Leukocyten aufgenommen werden könnten. Diese letztere Behauptung ist indessen, wie wir jetzt mit Bestimmtheit sagen können, unzutreffend. Schon ältere Beobachtungen, wie sie von Metschnikoff selbst, ferner von Koch⁵⁾, Petruschky⁶⁾, Lubarsch⁷⁾, Ribbert⁸⁾ u. a. mitgeteilt worden sind, lassen keinen Zweifel darüber, daß in der Tat im Innern der Phagocyten nicht selten noch lebende und entwicklungsfähige Bakterien angetroffen werden. Man kann überdies leicht feststellen, daß bei gewissen Immunitätsvorgängen Bakterien, die sich in einem bestimmten Augenblick im infizierten Organismus anscheinend ausnahmslos im Innern von Phagocyten befinden, in einem späteren Stadium wieder in Freiheit treten. Damit wäre also ihre Lebensfähigkeit und sogar eine ganz besondere Lebenskraft erwiesen. Auch erhält man z. B. bei kultureller Prüfung von peritonitischen Exsudaten infizierter Meerschweinchen, in denen mikroskopisch fast sämtliche Bakterien von Phagocyten aufgenommen erscheinen, in der Regel eine äußerst üppige Bakterienentwicklung. Vor allen Dingen aber zeigen Reagenzglasversuche, die nach dem Vorgange von Denys⁹⁾ gerade in jüngster Zeit in großer Zahl zur Klärung des Phagocytoseproblems angestellt worden sind, daß tatsächlich lebende Bakterien von den Leukocyten ohne weiteres aufgenommen werden können. Bringt man Aufschwemmungen junger lebender Bakterien im Reagenzglase mit frisch gewonnenen Leukocyten zusammen, so kann man in sehr vielen Fällen deutlich beobachten, wie schon nach kurzer Zeit eine kräftige Phagocytose einsetzt. Die Leukocyten von Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden und auch von Menschen pflegen sich in derartigen Experimenten ziemlich gleichmäßig zu verhalten. Durch die Beobachtungen im Reagenzglase ist aber zu gleicher Zeit auch ein weiterer Einwand widerlegt worden, den man von Anfang an gegen die primäre Rolle der Phagocyten bei der Bakterienvernichtung erhoben hat.

Buchner¹⁰⁾ war der Ansicht, daß die Leukocyten keineswegs etwa durch einen Akt spontaner, gewissermaßen instinktiver Abwehrbewegung sich den Bakterien entgegenwerfen oder auch nur auf einen von den letzteren ausge-

übten taktilen Reiz hin zu ihrer phagocytären Tätigkeit angeregt werden, vielmehr lediglich einer Anlockung durch chemische Stoffe bakteriellen Ursprungs, und zwar durch die Proteinsubstanzen, folgten. Da diese Substanzen von der lebenden und intakten Zelle mit großer Zähigkeit festgehalten werden, so glaubte er weiterhin, daß zunächst in jedem Falle eine Schädigung der Bakterien durch die zellfreien Körpersäfte stattfinden müsse, und daß hierdurch erst die leukocytenanlockenden Bakterienproteine in Freiheit gesetzt würden. Die Phagocytose sollte also nur in Verbindung mit der Alexinwirkung und im Anschluß an diese in Kraft treten können. Die Tatsache, daß z. B. gegenüber Milzbrandbacillen beim Frosch eine viel lebhaftere Phagocytose stattfindet, als beim Kaninchen, wurde von Buchner eben einfach damit erklärt, daß durch die Froschlymphe die genannten Bakterien stärker geschädigt werden, als durch die Körpersäfte des Kaninchens. Er stützte sich hierbei zugleich auf Untersuchungen von Massart u. Bordet¹¹⁾, Gabritschewsky¹²⁾ u. a. Auch Neufeld¹³⁾ bekennt sich in einer seiner letzten Veröffentlichungen zu einer ähnlichen Anschauung, wenn er der Ansicht Ausdruck gibt, daß „als unmittelbare Ursache der Phagocytose“ Reizstoffe anzusehen sind, die „von der Zelle, bevor sie der Phagocytose verfällt, abgegeben werden“. In welchem Umfang hierbei freilich die zellfreien Körpersäfte beteiligt sind, ist zur Zeit wohl nicht mit völliger Sicherheit zu entscheiden, denn es steht, wie der Reagenzglasversuch lehrt, fest, daß auch ohne jede Mitwirkung der Körpersäfte lebende Bakterien von den Leukocyten aufgenommen und verdaut werden können. Man hat nur nötig, frische Leukocyten, am einfachsten aus der Peritonealhöhle von Meerschweinchen nach vorhergehender Injektion von Bouillon gewonnen, mehrmals mit Kochsalzlösung gründlich zu waschen und so von allen anhaftenden Serumsuren zu befreien. Man kann sich alsdann leicht überzeugen, daß auch unter diesen Verhältnissen die Leukocyten imstande sind, lebende Bakterien, die vorher gleichfalls mit physiologischer Kochsalzlösung sorgfältig gewaschen sind, rasch aufzunehmen. Es würde sich hier lediglich um Vorgänge handeln, die sich zwischen den Bakterien und den Leukocyten ohne nachweisbare Beteiligung sonstiger Substanzen abspielen. Diese wichtige Tatsache ist namentlich durch die neueren Untersuchungen von Löhlein¹⁴⁾ für Milzbrand-, Cholera- und Colibakterien, sowie für einige Streptokokkenrassen über jeden Zweifel sichergestellt (vgl. auch Gruber und Futaki¹⁵⁾). Daß unter dem Einfluß der zellfreien Körpersäfte, sowie besonderer, bei der Immunität zur Entwicklung gelangender Serumstoffe die Phagocyten freilich in ihrer Freßtätigkeit erheblich unterstützt werden können, ist ebenfalls sicher; nur wird hierdurch nichts an der Tatsache geändert, daß auch ohne eine solche Unterstützung die Phagocytose ganz energisch in Kraft treten kann.

Über den Zusammenhang, der zwischen der Virulenz einer Bakterienart und deren Aufnahmefähigkeit durch Phagocyten besteht, ist noch manches dunkel. Es wurde früher selbst von Metschnikoff die Ansicht vertreten, daß die Phagocytose um so rascher und vollkommener verläuft, je geringer die Virulenz eines Mikroorganismus ist, und daß umgekehrt sehr virulente Bakterien den Phagocyten bedeutenden Widerstand leisten und in der Regel der Phagocytose vollständig entgehen. In neuerer Zeit wird dieser Standpunkt mit ganz besonderer Schärfe von Bail¹⁶⁾ verteidigt, der in den Aggressinen die Hauptwaffe der hochinfektösen Bakterien („Ganzparasiten“) erblickt, mit deren Hilfe sie sich der Aufnahme durch Phagocyten erfolgreich widersetzen.

Es muß zugegeben werden, daß die Beobachtungen im Tierexperiment in der Tat dafür zu sprechen scheinen, daß die Virulenz der Bakterien für das Zustandekommen der Phagocytose von großer Bedeutung ist, und auch im Reagenzglasversuch läßt sich nicht selten das Gleiche konstatieren. Im besonderen dürften für Streptokokken, Typhusbacillen, Choleravibrionen u. a. die Verhältnisse so liegen, daß schwachvirulente Stämme leicht, hochvirulente dagegen schwer phagocytabel sind. Demgegenüber spielt aber die Virulenz der Kulturen bei anderen Bakterienarten anscheinend keine Rolle. So werden die virulentesten Milzbrandbacillen in vitro durch Meerschweinchen- oder Kaninchenleukocyten glatt aufgenommen, und zwar genau ebenso, wie weniger virulente Kulturen oder die abgeschwächten Pasteurschen Vaccins. Die Möglichkeit einer Phagocytose virulentester Bakterien kann hiernach kaum bestritten werden. Eine andere Frage ist nur, aus welchen Gründen dieser Vorgang gerade bei der Milzbrandinfektion nicht auch im Tierkörper zu beobachten ist. Hierfür hat man, wie wir sehen werden, verschiedene Erklärungen zu geben versucht.

Literatur.

- 1) **Metschnikoff**, Virchows Archiv. 1884. **XCVI**.
- 2) — Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena, Fischer 1902.
— Kolle-Wassermann 1904. **IV**.
- 3) **Dembinski**, Ann. Pasteur. 1899.
- 4) **Sawtschenko** u. **Melkich**, Ann. Pasteur. 1901.
- 5) **R. Koch**, Mitt. aus d. Kais. Ges. Amt 1884. **II**.
- 6) **Petruschky**, Zieglers Beiträge zur pathol. Anat. 1888. **III**.
- 7) **Lubarsch**, Tagebl. d. 61. Versammlg. Deutscher Naturforscher u. Ärzte in Köln 1888 (Ref. Baumgartens Jahresber., 1888).
- 8) **Ribbert**, Deutsche med. Wochenschr. 1885 u. 1890.
- 9) **Denys** u. **Leclef**, La cellule. 1895. **XI** u. **Denys** u. **Marchand**, Bull. de l'Acad. de méd. de Belgique 1896.
- 10) **Buchner**, Zentralbl. f. Bakt. 1891. **X**.
— Zentralbl. f. Chirurgie. 1890. Nr. 50.
— Bericht f. d. VII. internat. Hygienekongreß in London. Hygien. Rundschau 1891. Nr. 16.
- 11) **Massart** u. **Bordet**, zit. nach Baumgartens Jahresber. 1890. **VI**.
- 12) **Gabritschewsky**, Annal. Pasteur 1891.
- 13) **Neufeld**, Arb. a. d. Kais. Ges. Amt. 1907. **XXVII**.
- 14) **Löhlein**, Annal. Pasteur. 1905.
- 15) **Gruber** u. **Futaki**, Münch. med. Wochenschr. 1906 u. Zentralbl. f. Bakt., Referate. Beiheft 1906. **XXXVIII**.
- 16) **Bail**, Arch. f. Hygiene. 1905. **LII**.

II. Natürliche Widerstandsfähigkeit (Resistenz) des Individuums. Disposition.

Der Grad von Widerstandsfähigkeit, über den ein jedes Individuum verfügt, wird durch die verschiedenartigen Abwehrvorrichtungen des Organismus bedingt. In der Hauptsache ist er von der Menge und Wirksamkeit der natürlichen Schutzstoffe abhängig. Damit ist indessen dieser Zustand nicht vollkommen und nach allen Richtungen hin erklärt, vielmehr sind ohne Frage eine Reihe anderer Ursachen mit im Spiele, die sich zum Teil noch

unserer Kenntnis entziehen. Wir wissen nur, daß auch die Reaktionsfähigkeit des Organismus, gemessen an der mehr oder weniger raschen Produktion spezifischer Schutzstoffe, sehr wesentlich in Betracht kommt. Immerhin dürfen wir die Alexine und Phagocyten als die Hauptwaffen der natürlichen Resistenz ansprechen, die in Verbindung mit sonstigen Abwehrvorrichtungen bekannter und unbekannter Art das ausmachen, was wir als natürliche individuelle Resistenz bezw., vom entgegengesetzten Standpunkte betrachtet, als natürliche Disposition bezeichnen. (Vgl. die einschlägige Literatur bei Hahn¹⁾, Metschnikoff²⁾, auch Kisskalt³⁾.)

Die Bedeutung der individuellen Resistenz erkennen wir oft genug unter natürlichen Verhältnissen, z. B. bei Epidemien, wo bei völlig gleichen Infektionsbedingungen immer nur ein gewisser Prozentsatz der Menschen oder Tiere erkrankt, und zwar die einen leicht, die anderen schwer, manche Fälle auch tödlich verlaufen, ohne daß hierfür eine andere Erklärung als die verschiedene Empfänglichkeit der einzelnen Individuen möglich wäre. Aber auch im Tierexperiment machen wir die gleiche Beobachtung. Die dosis letalis minima einer Kultur ist diejenige Virusmenge, welche alle individuellen Unterschiede der Versuchstiere auslöscht und in jedem Falle sicher tödlich wirkt. Gehen wir mit der Dosierung jedoch ein wenig herunter, so wird der Erfolg sogleich unsicher, indem nur noch eine gewisse Anzahl der infizierten Tiere stirbt, während die übrigen nach mehr oder minder schwerer Erkrankung mit dem Leben davonkommen; mit anderen Worten, die natürliche Widerstandsfähigkeit des einzelnen Individuums ist in diesem Falle für den Verlauf der Infektion von ausschlaggebender Bedeutung.

Die Resistenz des Individuums ist begreiflicherweise keine feststehende und unabänderliche Größe, unterliegt vielmehr als Funktion der natürlichen Schutzvorrichtungen allgemeinen physiologischen Gesetzen und demgemäß recht weitgehenden Schwankungen. Wir kennen eine ganze Reihe verschiedener Einflüsse, welche die Widerstandsfähigkeit des Individuums herabsetzen oder steigern, und können in der Regel nachweisen, daß hiermit eine verminderte oder aber eine verstärkte Wirksamkeit jener natürlichen Schutzkräfte des Organismus Hand in Hand zu gehen pflegt. Damit charakterisiert sich aber dieser Zustand als ein im wesentlichen erworbener. Die Empfänglichkeit, welche ein Individuum an den Tag legt, ist im Gegensatz zu der von Natur gegebenen Empfänglichkeit der Tierarten oder Tierassen eine in der Hauptsache durch äußere Einflüsse bestimmte Eigenschaft. Daß unter Umständen schon gewisse angeborene Besonderheiten des Körperbaus usw. die Entwicklung der individuellen Resistenz nach der einen oder anderen Richtung zu beeinflussen vermögen, widerspricht natürlich nicht der hier vorgetragenen Anschauung. Es sei auf das nachdrücklichste betont, daß jede Änderung der natürlichen Resistenz, jede Resistenzsteigerung sowohl als jede Resistenzverminderung, allen Infektionen gegenüber in gleicher Weise zum Ausdruck gelangen muß und durchaus des spezifischen Charakters entbehrt. Es ist dies ein Umstand, der namentlich die hochgradig gesteigerte Resistenz eines Individuums von der echten Immunität fundamental scheidet. Daher sollte auch unter allen Umständen der Ausdruck „Immunität“ gemieden werden zur Bezeichnung der natürlichen Widerstandsfähigkeit des Individuums, weil hierdurch die klare, scharfe Abgrenzung der verschiedenen Begriffe und vor

allen Dingen eine Verständigung über die Resistenzvorgänge einerseits und die Immunitätserscheinungen andererseits kompliziert und erschwert wird.

Resistenzverminderung (Steigerung der Disposition).

Die Tatsache, daß Personen, welche an Katarrhen der Hals- und Luftwege leiden, für Infektionen wie Diphtherie, Pneumonie, Influenza, Tuberkulose ganz besonders disponiert erscheinen, spricht zur Genüge für die Bedeutung, welche der Herabsetzung der rein örtlichen Widerstandsfähigkeit zukommt. In dem gleichen Sinne sind die bei vielen Epidemien gemachten Erfahrungen aufzufassen, wonach Typhus und namentlich Cholera vorwiegend solche Personen befallen, deren Darmschleimhaut durch katarrhale Zustände ihre natürliche Resistenz bis zu einem gewissen Grade eingebüßt hat. Auch das Trauma ist in diesem Zusammenhange als lokal resistenzvermindernde Ursache zu nennen. Die Entstehung von Tuberkulose, Osteomyelitis, Pneumonie im Anschluß an ein Trauma ist durch klinische und pathologische Beobachtungen hinreichend bekannt. Daß auch experimentell durch Verletzungen ein locus minoris resistentiae geschaffen, und damit die Entstehung einer Infektion begünstigt werden kann, ergibt sich gleichfalls aus zahlreichen Beobachtungen (Osteomyelitis, Endocarditis). Sehr deutlich wird diese Tatsache namentlich bei Tuberkulose illustriert durch ein in jüngster Zeit, speziell für diagnostische Zwecke, empfohlenes Verfahren. Injiziert man nämlich Meerschweinchen tuberkelbacillenhaltiges Material unter die Bauchhaut, indem man zu gleicher Zeit die Leistendrüsen von außen durch starkes Quetschen lädiert, so kommt es bereits nach sehr kurzer Zeit (8—10 Tagen) zu einer starken Infiltration dieser Drüsen, während bei den Kontrolltieren die Tuberkulose sich weit langsamer entwickelt (Bloch⁴). Vergl. auch Kap. „Infektion“.

Wichtiger sind natürlich alle diejenigen Momente, welche die allgemeinen Schutzkräfte, also die Wirkung der Alexine und Phagocyten, wie überhaupt die Reaktionsfähigkeit des Organismus beeinträchtigen.

Es ist bekannt, daß ungenügende Ernährung, Überanstrengung usw. einen äußerst nachteiligen Einfluß ausüben. Auch im Tierversuch hat sich die schädigende Wirkung, welche Eingriffe der verschiedensten Art hervorrufen können, nachweisen lassen. So hat man beobachtet, daß Tiere durch Hunger, Durst, körperliche Überanstrengung usw. einer Infektion weit leichter zugänglich werden als normale Tiere. Die bekannten Versuche von Canalis u. Morpurgo⁵) an hungernden Tauben und Hühnern, die Versuche von Charrin u. Roger⁶) an Ratten, die durch stundenlanges Laufen über rotierende Trommeln stärkerer Ermüdung ausgesetzt wurden, die Experimente von Pernice u. Alessi⁷), die Hühner, Tauben und Hunde durch Wasserentziehung für Milzbrand empfänglich machen konnten, und viele andere haben dies festgestellt. Abnorme Ernährungsverhältnisse, wie sie bei Tieren, z. B. Rindern und Schweinen, durch die Mästung gesetzt werden, wirken gleichfalls in resistenzverminderndem Sinne; Erfahrung und Experiment lehren, daß derartige Individuen von Infektionen gewöhnlich zuerst hingerafft werden. Daß Krankheitszustände der verschiedensten Art, die zu einer Schwächung des Organismus führen, damit für Infektionen disponieren, bedarf kaum weiterer Erörterungen. Ebenso weiß man, daß gewisse Gifte, vor allem der Alkohol, die natürlichen Schutzkräfte des Körpers erheblich schädigen und

den Organismus gegenüber Krankheiten weniger widerstandsfähig machen. Es liegen eine ganze Reihe experimenteller Feststellungen vor, aus denen sich unzweideutig ergibt, daß auch Tiere durch einmalige hohe Alkoholgaben oder durch längere Zeit dargereichte kleinere Mengen von Alkohol für künstliche Infektionen besonders empfänglich gemacht werden können. So gelingt es nach Alkoholbehandlung selbst Hühner mit Milzbrand tödlich zu infizieren und Meerschweinchen oder Kaninchen mit verhältnismäßig kleinen Dosen von abgeschwächten Milzbrandvaccins sicher zu töten (Laitinen⁸). Daß ferner die Empfänglichkeit des Individuums durch eine Summe äußerer Schädigungen, die wir unter dem Begriff der Erkältung zusammenfassen, erheblich gesteigert wird, ist gleichfalls eine bekannte Tatsache. Von verschiedenen Seiten, namentlich durch die umfassenden Untersuchungen von Lode⁹) ist die Bedeutung dieses Faktors für den Verlauf einer Infektion experimentell studiert und klargelegt worden. Auch ältere Beobachtungen von Pasteur¹⁰), Metschnikoff¹¹), Petruschky¹²), Lubarsch¹³) u. a. wiesen schon auf die schweren Folgen hin, die jede künstliche Änderung der Körpertemperatur für die Resistenz eines Tieres mit sich bringt. Hühner, deren Temperatur durch längeres Verweilen in kaltem Wasser oder durch Antipyretica stark herabgesetzt wird, sowie Kaltblüter (Frösche), die umgekehrt im Brutschrank künstlich erwärmt werden, lassen sich unschwer mit Milzbrand infizieren, obwohl die genannten Tierarten von Natur eine ausgesprochene Immunität hiergegen besitzen. Daß in derartigen Experimenten, die bei ihrem ziemlich gewaltsamen Eingreifen in den gesamten Gang der physiologischen Funktionen des Organismus naturgemäß eine schwere allgemeine Schädigung nach sich ziehen, die verminderte Resistenz wesentlich hierauf bezogen werden muß, ist von Anfang an schon durch R. Koch richtig erkannt und nachdrücklichst betont worden. Die ursprünglich von Pasteur geäußerte Ansicht, daß die den Bakterien geschaffene günstigere Temperatur nun einfach deren Vermehrung im Körper ermögliche, kann heute nicht mehr geteilt werden.

Daß in allen Fällen verminderter Resistenz die Wirksamkeit bzw. Regeneration der natürlichen Schutzstoffe (Alexine und Phagocyten), sowie die Fähigkeit des Organismus, die Infektionsvorgänge mit der Erzeugung spezifischer Antikörper (vgl. später) zu beantworten, tatsächlich geschädigt sind, ergibt sich aus verschiedenen experimentellen Beobachtungen. Es seien hier vornehmlich die einschlägigen Versuche von P. Th. Müller¹⁴), C. Fraenkel¹⁵), Friedberger¹⁶) u. a., namentlich aber die neueren wichtigen Experimente von Trommsdorff¹⁷) genannt, aus denen sich die ursächliche Bedeutung der erwähnten Faktoren für die Widerstandsfähigkeit des Organismus in überzeugender Weise ergibt. Bei Meerschweinchen, deren Resistenz auf verschiedene Weise herabgesetzt war, zeigte sich in den Versuchen Trommsdorffs eine Beeinträchtigung der Bewegungs- und Freßfähigkeit der Leukocyten, der Regeneration der Alexine und der Fähigkeit des Organismus, spezifische Schutzstoffe zu bilden.

Gesteigerte Resistenz (herabgesetzte Disposition).

Auch in umgekehrtem Sinne, als bisher erörtert, unterliegt die natürliche Resistenz des Individuums gewissen Schwankungen, indem durch verschiedene Einflüsse und Eingriffe der Körper gegen Infektionen widerstandsfähiger gemacht werden kann. Alle Momente, welche die Schutzvorrichtungen und

Schutzstoffe des Organismus stärken, steigern, wie sich auf dem Wege des Experiments zeigen läßt, damit zugleich dessen Widerstandsfähigkeit. So werden Tiere durch künstlich erzeugte Hyperleukocytose erheblich resistenter, möge die Vermehrung der Leukocyten eine allgemeine und absolute oder eine lokale, auf den Ort der Infektion beschränkte sein (Löwy u. Richter¹⁸), Jacob¹⁹), Hahn²⁰), Issaeff²¹) u. a.). Hierbei entfaltet der Organismus nach früheren Darlegungen nicht nur eine verstärkte phagocytäre Wirksamkeit, sondern zu gleicher Zeit auch eine durch die Leukocyten veranlaßte erhöhte baktericide Kraft (Alexinwirkung) der zellfreien Körpersäfte, wie im besonderen durch Hahn an Menschen und Hunden gezeigt werden konnte.

Ein relativ geringfügiger Eingriff ist schon instände deutliche Resistenzsteigerung herbeizuführen. So genügt es z. B. bei Meerschweinchen gewisse Mengen eiweißhaltiger Stoffe, Eiweißlösungen, sterile Bouillon, ja unter Umständen sogar physiologische Kochsalzlösung in die Bauchhöhle einzuspritzen, um sie eine nachfolgende, für Kontrolltiere tödliche Infektion mit irgend einer virulenten Kultur überstehen zu lassen. Dieser Schutz erstreckt sich, wie hier nochmals ausdrücklich betont sei, natürlich nicht etwa nur auf eine bestimmte Infektion, sondern ist allgemeiner, nichtspezifischer Art. Man kann durch eine derartige Vorbehandlung Meerschweinchen gleichzeitig gegen die intraperitoneale Impfung mit Typhusbakterien, Colibakterien, Cholera-vibriolen, Heubacillen usw. schützen (Issaeff). Von Interesse ist es, daß nicht nur beliebige Eiweißstoffe pflanzlicher und tierischer Herkunft, wie Organsubstanzen (Wooldridge²²), Brieger, Kitasato und Wassermann²³), Vaughan²⁴), Poehl²⁵) u. a.), normales Serum (Ogata u. Jasuhara²⁶), Richet u. Héricourt²⁷), Hankin²⁸), Kruse u. Pansini²⁹) u. a.), Glutenkasein und Legumin (Buchner³⁰) usw., sondern namentlich auch bakterielle Substanzen eiweißartiger Natur — neben der spezifischen Immunität — zugleich eine allgemeine Resistenzsteigerung veranlassen (Pfeiffer u. Issaeff³¹)). In diesem Sinne sind z. B. die bekannten Versuche mit nicht-spezifischer „Immunisierung“ und Heilung (Streptokokken gegen Milzbrand, Emmerich u. di Mattei³²) und auch die Wirkung der „Pyocyanase“ und des „Pyocyanase-Immunproteidins“ (Emmerich³³) zu deuten.

Endlich sei auf die örtliche resistenzsteigernde Wirkung hingewiesen, welche der Hyperämie, namentlich in Gestalt der venösen Stauung, eigen ist und sowohl auf experimentellem Wege (Noetzel³⁴)), wie durch klinische Erfahrungen (A. Bier³⁵)) nachgewiesen werden konnte.

Literatur.

- 1) Hahn, Kolle-Wassermann. 1904. IV.
- 2) Metschnikoff, Kolle-Wassermann. 1904. IV.
- 3) Kiskalt, Zeitschr. f. Hygiene. 1903. XLV.
- 4) Bloch, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 17.
- 5) Canalis u. Morpurgo, Fortschr. d. Medizin. 1890.
- 6) Charrin u. Roger, Archiv. de physiol. norm. et pathol. 1890.
- 7) Pernice u. Alessi, Riform med. 1891.
- 8) Laitinen, Zeitschr. f. Hygien. 1900. XXXIV.
- 9) Lode, Archiv f. Hygiene. 1897. XXVIII.
- 10) Pasteur, Bullet. de l'Acad. de méd. 1880. LXXVIII.
- 11) Metschnikoff, Virchows Archiv. 1884. XCVI.
- 12) Petruschky, Zieglers Beiträge z. pathol. Anat. 1888. III.

- 13) **Lubarsch**, Tagebl. d. 61. Naturforscherversammlung in Cöln. 1888.
- 14) **P. Th. Müller**, Arch. f. Hygiene. **LI** und Wiener klin. Wochenschr. 1904.
- 15) **C. Fraenkel**, Berl. klin. Wochenschr. 1905.
- 16) **Friedberger**, Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 10.
- 17) **Trommsdorff**, Arch. f. Hygiene. 1906. **LIX**.
- 18) **Löwy** u. **Richter**, Deutsche med. Wochenschr. 1895.
- 19) **Jacob**, Zeitschr. f. klin. Med. 1896. **XXX**.
- 20) **Hahn**, Arch. f. Hygiene. 1897. **XXVIII**.
- 21) **Issaëff**, Zeitschr. f. Hygiene. 1894. **XVI**.
- 22) **Wooldridge**, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1888. **III**.
- 23) **Brieger**, **Kitasato** u. **Wassermann**, Zeitschr. f. Hygiene. 1892. **XII**.
- 24) **Vaughan**, Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1894. **XV**.
- 25) **Pöhl**, Deutsche med. Wochenschr. 1895.
- 26) **Ogata** u. **Jasuhara**, Zentralbl. f. Bakt. 1891. **IX**.
- 27) **Richet** u. **Héricourt**, Compt. rend. soc. biol. 1889.
- 28) **Hankin**, Zentralbl. f. Bakt. 1891. **IX**.
- 29) **Kruse** u. **Pansini**, Zeitschr. f. Hygiene. 1891. **XI**.
- 30) **Buchner**, Berl. klin. Wochenschr. 1890.
- 31) **Pfeiffer** u. **Issaëff**, Zeitschr. f. Hygiene. 1894. **XVII**.
- 32) **Emmerich** u. **di Mattei**, Fortschr. d. Med. 1887.
- 33) — **Löw** u. **Korschun**, Zentralbl. f. Bakt., Orig., 1902. **XXXI**.
- 34) **Noetzel**, Arch. f. klin. Chirurg. 1900. **LX**.
- 35) **A. Bier**, Hyperämie als Heilmittel. Leipzig, Vogel 1905.

III. Natürliche Immunität.

Als Immunität bezeichnen wir einen Zustand von Unempfänglichkeit, der durch streng **spezifischen** Charakter ausgezeichnet ist, sich also lediglich gegenüber einer bestimmten Infektion äußert. Die Immunität kann entweder angeboren sein und ist in diesem Falle eine Eigenschaft, die bestimmten Tierarten oder Tierrassen zukommt, oder aber sie ist erworben und betrifft hierbei lediglich das einzelne Individuum einer an sich empfänglichen Tierart. Wir sprechen daher von der natürlichen oder angeborenen Immunität der Tierarten (Tierrassen), im Gegensatz zur erworbenen oder auch künstlich erzeugten Immunität des Individuums. Beide Zustände sind nach Ursache und Eigenart ganz und gar verschieden und erfordern infolgedessen bei der Erörterung der Immunitätserscheinungen eine strenge Scheidung und gesonderte Betrachtung. Sie haben nur das eine gemeinsam, daß sie auf streng spezifischen Beziehungen zwischen der Tierart (Tierrasse) bezw. dem Individuum und bestimmten Infektionskrankheiten beruhen.

Beispiele für natürliche **Artimmunität** sind in großer Zahl bekannt. Namentlich wissen wir ja, daß die meisten Infektionskrankheiten des Menschen auf Tiere nicht übertragen werden können, und auch umgekehrt. Kaltblüter sind ganz allgemein für die dem Menschen und anderen Warmblütern gefährlichen Infektionserreger unempfänglich, Hühner für Tetanus und Milzbrand, Meer-schweinchen für Pneumokokken- und Streptokokkeninfektion, Tauben für Cholera usw. Die natürliche Immunität erstreckt sich nicht nur auf die lebenden Infektionserreger, sondern auch auf die entsprechenden Bakteriengifte und in gleicher Weise auf gewisse andersartige Giftstoffe, wie Schlangengifte und giftige Eiweißstoffe pflanzlicher Herkunft (Abrin und Ricin), welche nach ihren Eigenschaften und physiologischen Wirkungen den Bakteriengiften an die Seite gestellt werden müssen. Schlangen, Schildkröten, Igel, Hühner usw. verhalten

sich gegenüber den genannten, bei Meerschweinchen, Kaninchen, Mäusen usw. überaus toxisch wirkenden Substanzen so gut wie völlig refraktär. Als Beispiele von Rassenimmunität seien erwähnt, daß weiße Mäuse für Rotzinfektion nahezu unempfindlich sind, während Feldmäuse außerordentlich leicht infiziert werden können; der Milzbrand, der im allgemeinen für Schafe hohe Pathogenität besitzt, kann Schafen der algerischen Rasse nur schwer mitgeteilt werden; das Verhalten der Ratten gegenüber dem Milzbrand ist gleichfalls in erster Linie durch die Rasse bestimmt.

Überaus wichtig ist die Feststellung, daß man die natürliche Immunität nicht etwa als einen Zustand absoluter Unempfindlichkeit auffassen darf. Es gibt für diese Form der Immunität ebensowenig wie für die erworbene Immunität des Individuums eine feste Grenze, so daß es fast bei allen Infektionen gelingt, im Laboratoriumsversuch auch scheinbar immune Tierarten mit Erfolg zu infizieren. So stellen ja Meerschweinchen für uns das geeignetste und am häufigsten benutzte Versuchstier für die meisten Infektionserreger dar und können z. B. mit Typhus-, Cholera-, Diphtheriekulturen u. a. regelmäßig tödlich infiziert werden, obwohl sie nach dem landläufigen Begriffe gegenüber diesen Krankheiten eine natürliche Immunität besitzen. Sie sind eben aus Gründen, die hier zunächst unerörtert bleiben mögen, unter natürlichen Bedingungen gegen das Eindringen des Infektionserregers geschützt, erliegen aber dessen Wirkung ohne weiteres bei künstlicher, gewissermaßen gewaltsamer Einverleibung.

Das eben gewählte Beispiel zeigt deutlich, welche Schwierigkeiten unter Umständen der Entscheidung der Frage im Wege stehen, ob man eine Tierart als natürlich immun bezeichnen soll oder nicht. Es dürfte, um zu einer einheitlichen und feststehenden Begriffsbestimmung zu gelangen, sich empfehlen, von natürlicher Immunität dann zu sprechen, wenn eine Tierart oder Tier rasse einer bestimmten Infektion weder unter natürlichen Verhältnissen, noch auch unter den gewöhnlichen Bedingungen des Laboratoriumsexperimentes zugänglich ist. Übertreibt man das Laboratoriumsexperiment in der Weise, daß die Infektion irgend eines Tieres mit ganz enormen Kulturmengen vorgenommen wird, die in einem unzulässigen Mißverhältnis zum Körpergewicht des Tieres stehen, so gelingt es schließlich, auch den höchsten Grad natürlicher Immunität zu überwinden. Man ist so imstande, selbst Hühner und Tauben, auch Frösche, die für Milzbrand oder Tetanus hochimmun sind, durch einige Ösen virulenter Kultur zu töten. Trotzdem darf man solche Tierarten wohl ohne Frage als natürlich immun bezeichnen, weil eben die verimpften hohen Virusmengen kaum noch als eine Infektion angesehen werden können. Es handelt sich dabei vielmehr zugleich um die Einverleibung eines größeren Quantum fremdartiger bzw. giftiger Substanzen, die für den Körper natürlich nicht indifferent sind.

Der Begriff der natürlichen Immunität ist eben ein relativer. Auch die Empfänglichkeit der Tierarten ist nur in den seltensten Fällen eine absolute. Der höchste Grad von Empfänglichkeit erscheint dadurch charakterisiert, daß schon ein einziger oder nur einige wenige Keime eines bestimmten Infektionserregers die Krankheit auszulösen vermögen. In der Regel jedoch ist die Empfänglichkeit keine so ausgesprochene, und wir können, wenn wir das Verhalten der Tierarten gegenüber den verschiedenen Infektionen näher betrachten, eine ganze Stufenleiter verfolgen von dem höchsten Grade der Empfänglichkeit bis zur völligen Immunität. Unter den Tieren, welche

z. B. der Milzbrandinfektion zugänglich sind, verfügen weiße Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen über volle Empfänglichkeit, der Mensch äußert bereits eine weit stärkere Widerstandsfähigkeit, und Ratten erweisen sich oft als so wenig empfänglich, daß man sie früher überhaupt zu den milzbrandrefraktären Tierarten zählen wollte. Ähnlichen Verhältnissen begegnen wir bei zahlreichen anderen Infektionen (Tetanus: Pferd, Meerschweinchen, Maus — Mensch — Kaninchen; Tuberkulose: Mensch, Meerschweinchen — Kaninchen — Ziegen — Hunde; Cholera: Mensch — Meerschweinchen, Zieselmaus — Hunde, weiße Mäuse — Tauben). Natürliche Immunität und Empfänglichkeit der Tierarten sind also nicht zwei Eigenschaften, die sich völlig unvermittelt gegenüberstehen, vielmehr nur die beiden Extreme einer Skala, die durch sehr viele Zwischenstufen ausgezeichnet ist.

Kompliziert wird die Betrachtung und Sichtung des vorliegenden Tatsachenmaterials wesentlich dadurch, daß nun auch individuelle Eigenschaften in Gestalt der besprochenen Resistenzerscheinungen mitspielen können. Bei den empfänglichen Arten tritt die Widerstandsfähigkeit des einzelnen Individuums, wie wir sahen, oft sehr deutlich und ausschlaggebend in die Erscheinung. Namentlich dann, wenn die Empfänglichkeit einer Tierart für eine bestimmte Infektion eine mittlere, nicht allzu hochgradige ist, wird der Verlauf durch die geringere oder größere Resistenz des Individuums geradezu entscheidend beeinflußt. Aber auch bei den natürlich immunen Arten und Rassen spielt dieser Faktor eine gewisse Rolle, insofern als in dem Fall verminderter Resistenz ein Individuum die Grenzen der Artimmunität gewissermaßen überschreiten und einer Infektion zum Opfer fallen kann.

Daß durch alle Momente der körperlichen Abhärtung und Kräftigung, Aufenthalt im Freien, gute Ernährung usw. nicht nur die Widerstandsfähigkeit des Individuums, sondern auch die Resistenz mancher Tierarten, ganz besonders aber bestimmter Tierrassen beträchtlich gesteigert werden kann, ist eine allbekannte Erfahrung. Doch ist dieser Zustand von der natürlichen Immunität einzelner Tierrassen gegenüber bestimmten Infektionskrankheiten auf das schärfste zu trennen. In dem letzteren Falle handelt es sich eben um einen angeborenen Zustand streng spezifischer Unempfänglichkeit, während die gesteigerte Resistenz erworben oder künstlich unterstützt ist und sich in allgemeiner Richtung, d. h. gegenüber den verschiedensten Infektionen äußert. Die natürliche Widerstandsfähigkeit der algerischen Schafe gegen Milzbrand ist echte angeborene **Rassenimmunität** und erstreckt sich eben nur auf den Milzbrand; demgegenüber besitzt eine Rinderrasse, deren Widerstandsfähigkeit durch künstliche Bedingungen der Ernährung und Viehhaltung besonders gekräftigt ist, keine eigentliche Immunität, sondern eine gesteigerte Resistenz, die sich im gegebenen Falle bei Milzbrand, so gut wie bei Rinderpest oder Texasfieber oder Maul- und Klauenseuche zeigen würde. Diese gesteigerte Rassenresistenz ist genau unter dem gleichen Gesichtspunkte zu betrachten, wie die individuelle Resistenzsteigerung, insofern als die ätiologisch wirksamen Umstände gewissermaßen eine größere Gruppe von Einzelindividuen treffen. Es kommt hinzu, daß für die gesteigerte Rassenresistenz die gleichen Faktoren maßgebend sind, wie wir sie bei der individuellen Widerstandsfähigkeit kennen gelernt haben, wogegen die echte Rassenimmunität genau wie die natürliche Immunität der Tierarten völlig anderen Gesetzen unterliegt.

Eine Erklärung der natürlichen Arten- und Rassenimmunität ist bis heute

nicht möglich. Die Ursachen dieser eigenartigen Erscheinung sind noch immer rätselhaft, und trotz zahlreicher Erklärungsversuche wissen wir nicht, woher es kommt, daß z. B. der menschliche Organismus für gewisse Infektionserreger einen guten, für andere einen völlig ungeeigneten Nährboden darstellt, und daß der Körper irgend einer Tierart sich den gleichen Infektionserregern gegenüber genau umgekehrt verhält. Die Eigenschaften der Körpersäfte, im besonderen des Blutserums, können nach allem, was uns bekannt, hierfür nicht verantwortlich gemacht werden. Wir werden sehen, daß in dieser Hinsicht zwischen der natürlichen Immunität der Tierarten und der erworbenen Immunität des Individuums ein fundamentaler Unterschied besteht. Demgemäß ist die natürliche Immunität auch nicht mit Hilfe des Blutserums oder anderer Körpersäfte auf empfängliche Tiere künstlich zu übertragen. Die mehr oder minder alkalische Reaktion des Blutes, die hohe Blutwärme bei dem Geflügel, die niedere Körpertemperatur bei den Kaltblütern, die Art der Ernährung (Fleisch- oder Pflanzenkost) usw. hat man als Erklärung heranzuziehen gesucht, ohne daß sich jedoch bei gründlicher experimenteller Prüfung dieser Verhältnisse die Richtigkeit oder gar allgemeine Gültigkeit einer solchen Anschauung bestätigt hätte. Auch der Gehalt des Blutes an natürlichen Schutzstoffen (Alexinen), dem man anfänglich eine gewisse Bedeutung zuschreiben wollte, scheint kaum eine Rolle zu spielen. So genügt es z. B. darauf hinzuweisen, daß zwar das Blutserum der gegen Milzbrand verhältnismäßig widerstandsfähigen Ratten auf Milzbrandbacillen stark baktericid wirkt, daß andererseits aber auch das Serum der für die gleiche Infektion hochempfindlichen Kaninchen die nämliche Wirkung ausübt; das Serum der milzbrandimmunen Hühner stellt wiederum einen ausgezeichneten Nährboden für Milzbrandbacillen dar.

Dennoch hat in neuerer Zeit sich Bail¹⁾ in einer Reihe von Arbeiten gemeinsam mit Pettersson bemüht, die natürliche Immunität durch Alexinwirkung zu erklären. Er ist der Ansicht, daß bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung die baktericide Serumwirkung nicht in der gehörigen Weise zum Ausdruck gelangt, und glaubt gefunden zu haben, daß tatsächlich im Körper natürlich immuner Tiere stark bakterientötende Kräfte vorhanden sind, die nur deshalb in vitro nicht in die Erscheinung treten, weil die erforderliche Mitwirkung der Leukocyten fehlt. Durch Zusatz von Knochenmark oder Leukocyten kann man nach den Beobachtungen der genannten Forscher das an sich unwirksame Hundeserum oder Hühnerserum für Milzbrandbacillen exquisit baktericid machen. Andererseits sollen bei empfänglichen Tierarten (Kaninchen) die im Reagenzglase erkennbaren antibakteriellen Kräfte deshalb im Körper ohne Wirkung bleiben, weil sie durch antagonistische Stoffe der Organe ausgeschaltet werden; kleine Mengen der verschiedensten Organverreibungen heben im Reagenzglasversuch die baktericide Wirkung des Kaninchenserums auf Milzbrandbacillen auf.

Die Frage nach der Bedeutung der Phagocytose für die natürliche Spezies- und Rassenimmunität ist eine Zeitlang auf das lebhafteste umstritten worden. Metschnikoff²⁾ und seine Schule traten ebenso entschieden für die ausschlaggebende Rolle der Phagocyten ein, wie andere Forscher sie bekämpften (Lubarsch³⁾, Petruschky⁴⁾, Frank⁵⁾, Czaplewski⁶⁾, Baumgarten⁷⁾ u. v. a.). Die von beiden Seiten mitgeteilten Beobachtungen und Experimente bezogen sich im großen und ganzen auf die Verhältnisse der natürlichen Milzbrandimmunität und beschäftigten sich mit dem Milzbrand

der Tauben und Hühner, Ratten usw., als immuner oder wenigstens ziemlich widerstandsfähiger warmblütiger Tierarten, sowie des Frosches, als Vertreters der milzbrandimmunen Kaltblüter. Überblicken wir heute das Ergebnis aller jener zahlreichen wichtigen experimentellen Arbeiten, so ist es sicherlich unmöglich, auf Grund des vorliegenden Tatsachenmaterials die angeborene Immunität einzig und allein auf phagocytäre Prozesse zurückzuführen. Weder ist der Beweis erbracht, daß die Leukocyten empfänglicher und unempfindlicher Tierarten sich dem betreffenden Infektionserreger gegenüber so ganz verschieden verhalten, wie man nach einer derartigen Theorie annehmen müsste, noch lassen sich in den Fällen, in denen tatsächlich der Phagocytose wohl eine wichtigere Rolle zufällt, andere Einflüsse mit genügender Sicherheit ausschließen. Erst in den letzten Jahren hat man dem Problem der natürlichen Immunität vom Standpunkt der Phagocytenlehre aus wieder neue Gesichtspunkte abzugewinnen gesucht. Ganz besonders muß in diesem Zusammenhange der Arbeiten von Gruber u. Futaki⁸⁾ gedacht werden. Die genannten Autoren haben ihre Studien, wie auch die meisten früheren Untersucher, an dem Milzbrand angestellt und das Verhalten des Organismus und der Körpersäfte bei Kaninchen und Meerschweinchen einerseits, bei Hühnern und Hunden andererseits unter den verschiedensten experimentellen Bedingungen genau verfolgt. Sie kommen hiernach zu dem Ergebnis, daß die natürliche Immunität durch eine Reihe von Ursachen bedingt sein kann. Eine wichtige Schutzwehr erblicken sie in den Phagocyten, die auch die virulentesten Milzbrandbacillen aufzunehmen vermögen, und zwar soll diese Fähigkeit nach Ausweis des Reagenzglasversuchs eigentlich nur den Leukocyten des immunen Organismus zukommen. Die Leukocyten des Hundes und namentlich des Huhnes entfalten eine außerordentlich energische Freßtätigkeit und verdauen in kürzester Zeit lange Milzbrandfäden, wogegen Kaninchen- und Meerschweinchenleukocyten die Milzbrandbakterien nur umklammern und bei der Berührung durch Absonderung gewisser antibakterieller Stoffe töten. Im Gegensatz zur eigentlichen Phagocytose wird dieser wohlcharakterisierte Vorgang von Gruber u. Futaki als „Kontakttötung“ bezeichnet. Im Tierkörper schützen sich die Milzbrandbacillen gegen die Phagocyten durch die Bildung von dicken Hüllen (Kapseln). Dies gelingt ihnen in dem Unterhautzellgewebe von Meerschweinchen und Kaninchen leicht, so daß hier binnen kurzem eine reiche Wucherung von Kapselbacillen zu beginnen pflegt; dagegen gehen die Milzbrandbacillen beim Hunde und beim Huhne im subkutanen Gewebe rasch zugrunde, ehe sie Zeit finden, Kapseln zu bilden. Die Lymphe des Unterhautzellgewebes entbehrt bei Kaninchen und Meerschweinchen jeder anthrakociden Wirkung und vermag auch nicht die Leukocyten zur Abgabe der in ihnen enthaltenen milzbrandfeindlichen Stoffe zu reizen, während das Huhn in der gleichen Lymphe stark wirksame antibakterielle Substanzen besitzt. Die Quelle der anthrakociden Stoffe wird durch die Leukocyten repräsentiert. Die Leukocyten des Meerschweinchens enthalten derartige Stoffe überhaupt nicht, die des Kaninchens in geringer Menge, wogegen die Hühnerleukocyten reich daran sind. Vor allem aber ist eben nur beim Huhn die Unterhautlymphe imstande, den Leukocyten ihre baktericide Substanz zu entlocken, die normaler Weise niemals an das Blutplasma abgegeben wird, weder beim Kaninchen noch beim Huhn. Neben diesem „Leukanthrakocidin“ existiert nach den weiteren Feststellungen von Gruber u. Futaki aber noch ein anderer milzbrand-

feindlicher Stoff, ein „Plakanthrakocidin“, der den Blutplättchen entstammt und bei der Blutgerinnung an das Serum abgegeben wird.

Zu ähnlichen Anschauungen ist auch Pettersson⁹⁾ durch seine neueren Immunitätsstudien geführt worden, insofern als er gleichfalls den Leukocyten eine entscheidende Bedeutung für die natürliche Immunität beimißt. Er sieht die Ursache dieses Zustandes bei einer ganzen Reihe von Infektionen (Milzbrand, Proteus-, Streptokokken-, Pneumokokkeninfektion) in gewissen baktericiden Leukocytenstoffen, die unter normalen Verhältnissen nicht in die Blutflüssigkeit übergehen, von den Alexinen sicherlich verschieden sind, aber auch mit den Gruberschen milzbrandfeindlichen Substanzen nicht identifiziert werden können. Pettersson bezeichnet diese besondere Art baktericider (bakteriolytischer) Stoffe als „Endolysine“.

Literatur.

- 1) **Bail**, Prager med. Wochenschr. 1903.
— Zentralbl. f. Bakt. 1903. **XXXIII**.
- u. **Pettersson**, Zentralbl. f. Bakt. 1903. **XXXIII** u. **XXXIV**.
- 2) **Metschnikoff**, Virchows Archiv. 1888. **CXIV** u. Annal. Pasteur 1890.
- 3) **Lubarsch**, Naturforscherversammlg. in Cöln u. Fortschr. d. Med. 1888.
- 4) **Petruschky**, Zieglers Beitr. z. path. Anat. 1888. **III**.
- 5) **Frank**, Zentralbl. f. Bakt. 1888. **IV**.
- 6) **Czaplewski**, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. 1889. **VII**.
- 7) **Baumgarten**, Zentralbl. f. klin. Med. 1888.
- 8) **Gruber** u. **Futaki**, Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 6 u. 1907 Nr. 6 u. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 39. Vgl. auch Zentralbl. f. Bakt., 1906. Referate, Beiheft. **XXXVIII**.
- 9) **Pettersson**, Zentralbl. f. Bakt. 1905. Orig. **XXXIX** u. ebenda 1907. **XLV**, H. 2 u. 3.

IV. Erworbene Immunität.

Die erworbene Immunität ist eine Eigenschaft des Individuums. Sie wird durch Überstehen einer Krankheit erworben oder durch Schutzimpfung künstlich erzeugt.

Die Frage, ob es eine natürliche, angeborene individuelle Immunität gibt, etwa wie eine Immunität der Tierarten und Tierrassen, muß — wenn wir von dem besonderen Fall der Vererbung absehen (vgl. S. 459) — nach unseren heutigen Erfahrungen in verneinendem Sinne beantwortet werden. Wenigstens dürfte kaum eine Tatsache bekannt sein, die eindeutig dafür spräche, daß die Resistenz, welche einzelne Individuen einer an sich empfänglichen Art oder Rasse mitunter an den Tag legen, alle Eigenschaften echter Immunität besitzt. In der Beurteilung klinischer und epidemiologischer Beobachtungen, namentlich bei Menschen, kann in dieser Hinsicht gar nicht vorsichtig genug zu Werke gegangen werden. Aus dem Umstande, daß bei einer Cholera- oder Typhusepidemie eine Anzahl von Personen verschont bleiben, oder daß in einer Familie von mehreren Geschwistern nur das eine oder andere Kind an Diphtherie erkrankt, die übrigen aber gesund bleiben, läßt sich natürlich nicht einfach auf angeborene Immunität der verschonten Individuen schließen. Abgesehen davon, daß Infektionsbedingungen und Infektionsgelegenheit unter natürlichen Verhältnissen so außerordentlich verschieden sein können, bietet eine derartige Beobachtung noch keinerlei Anhaltspunkte,

inwieweit nun diese Unempfänglichkeit eine streng spezifische, lediglich auf Typhus oder auf Cholera oder auf Diphtherie sich erstreckende ist. Es kann, namentlich auf Grund der im Tierexperiment gewonnenen Erfahrungen, kaum bezweifelt werden, daß die Ursache des Nichterkrankens in Fällen wie den hier erwähnten einfach in einer gesteigerten Resistenz des Individuums zu suchen ist. Eine stärker entwickelte örtliche Widerstandsfähigkeit (Rachen-, Darmschleimhaut), sowie kräftige Wirksamkeit der natürlichen Schutzstoffe erklären derartige Verhältnisse zur Genüge. Trotz zahlloser, auf viele, viele Tausende sich erstreckender Versuche hat man bisher wohl kaum jemals die Beobachtung gemacht, daß z. B. ein einzelnes Meerschweinchen eine natürliche Immunität gegenüber der experimentellen Typhus- oder Cholerainfektion besäße, oder daß ein solches Tier einer Tuberkulose- oder Milzbrandinfektion mit virulentem Material widerstände. Für die klare Erkennung dieser Verhältnisse ist freilich Vorbedingung, daß es sich um eine Infektion handelt, für welche die betreffende Tierart volle Empfänglichkeit besitzt. In dem Augenblick, wo dies nicht der Fall, und eine Tierart in Frage kommt, die an sich schon über eine gewisse Widerstandsfähigkeit verfügt, werden gelegentlich auch einmal Individuen angetroffen, die uns als natürlich immun erscheinen. Hier kommt eben die Resistenz des einzelnen Individuums als sehr bedeutungsvolles, verstärkendes Moment hinzu und kann in Verbindung mit der an sich geringen Empfänglichkeit der Tierart eine echte Immunität vortäuschen. Man muß aber bei der Analyse dieser Erscheinungen die beiden Komponenten, Rassenempfänglichkeit und individuelle Resistenz, streng auseinanderhalten, will man nicht zu unrichtigen Schlüssen gelangen.

Eine natürliche Immunität des Individuums kann ferner auch dadurch vorgetäuscht werden, daß durch eine vorangegangene, unter unauffälligen Erscheinungen verlaufene Infektion der Zustand der Immunität bewirkt worden ist. Hier liegt also in Wirklichkeit keine angeborene, sondern eine erworbene Immunität vor.

Die Immunität des Individuums wird durch das Überstehen einer Krankheit erworben, derart, daß das betreffende Individuum nunmehr gegen die gleiche Infektion für längere Zeit geschützt ist. Diese Tatsache ist seit Jahrhunderten für die Pocken bekannt. Aber auch für eine Reihe anderer Infektionskrankheiten, namentlich der exanthematischen (Masern, Scharlach, Typhus usw.) lehrt die klinische Erfahrung das Gleiche; ja wir können es wohl als ein wichtiges Ergebnis der neueren Immunitätsforschung ansehen, daß die allermeisten Infektionskrankheiten imstande sind, bei dem einmal befallenen Individuum Immunität zu hinterlassen. Wenn dies aus der klinischen Beobachtung nicht ohne weiteres hervorgeht, ja sogar hiermit bei manchen Krankheiten in Widerspruch zu stehen scheint, so beruht dies darauf, daß Grad und Dauer der Immunität oft nur sehr gering sein können. So ist im Gegensatz zur Pocken-, Masern-, Typhusimmunität z. B. die Immunität bei Cholera eine ziemlich kurzdauernde, erstreckt sich auch bei Diphtherie nur über einige Wochen, höchstens einige Monate, und bei Pneumonie und Erysipel scheint es fast, als ob das Überstehen der Krankheit statt einer Immunität geradezu gesteigerte Disposition zur Folge habe. Das Experiment deutet indessen darauf hin, daß auch in allen diesen Fällen der Organismus Immunität erwirbt, die nur aus besonderen Gründen geringe Grade und ungenügende Dauer besitzt.

Die Bestrebungen, der Natur zuvorzukommen und die Vorgänge, welche

bei dem Überstehen einer Spontanerkrankung sich im Körper abspielen, durch künstliche Infektion anzuregen, reichen in die ältesten Zeiten zurück. Die Variolation, später die Jennersche Vaccination bei den Pocken sind die bekanntesten Beispiele erfolgreicher Versuche, auf dem Wege der Immunisierung das Individuum gegen Infektion zu schützen. Erst in dem Augenblick aber, als es möglich war, mit Reinkulturen der Krankheitserreger zu arbeiten und das Problem der erworbenen Immunität und künstlichen Immunisierung experimentell zu bearbeiten, konnte man hier in zielbewußter, systematischer Weise vorgehen. Louis Pasteur hat als Erster gezeigt, daß es gelingt, durch abgeschwächte Kulturen Tiere gegen die Infektion mit vollvirulenten Bakterien der gleichen Art sicher zu schützen, und damit die Grundlage für alle weiteren Schutzimpfungsversuche geschaffen. Diese bedeutsame, zuerst für Hühnercholera festgestellte Tatsache wurde von ihm alsbald für Milzbrand und Schweinerotlauf bestätigt.

Im weiteren Verlauf der Immunitätsforschung zeigte es sich dann, daß auch für viele andere Infektionskrankheiten eine Immunisierung auf künstlichem Wege möglich ist, und wir wissen heute, daß fast alle uns bekannten Infektionserreger eine Immunisierung empfänglicher Tiere gestatten. Die Methoden, welche für diesen Zweck anwendbar sind, weichen nach mancher Richtung von dem anfänglich von Pasteur gefundenen Verfahren ab, stimmen aber in dem Grundprinzip doch sämtlich insofern überein, als sie stets darauf ausgehen, das Individuum einer vorübergehenden, nur krankmachenden, aber nicht tödlichen Infektion zu unterwerfen. In wieweit auch ohne eine solche Wirkung Immunität zu erzielen ist, und ob insbesondere ein neuerdings von Bail vorgeschlagenes Immunisierungsverfahren von allen sonstigen Methoden grundsätzlich verschieden und als ein Vorgang besonderer Art aufzufassen ist, wird an späterer Stelle noch des näheren erörtert werden.

Schon sehr frühzeitig hat man sich bemüht, eine Erklärung für die erworbene Immunität zu geben und die bei der Immunisierung im Körper sich abspielenden Prozesse in ihrem geheimnisvollen Wesen zu ergründen. Die „**Erschöpfungshypothese**“ (Pasteur-Klebs¹⁾) nahm an, daß unter dem Einflusse der ersten krankmachenden Infektion dem Körper gewisse Nährstoffe entzogen würden, deren die Bakterien zu ihrer Entwicklung dringend bedürfen. Bei einer erneuten Infektion sollten somit in dem an derartigen Substanzen verarmten, „erschöpften“, Organismus die Krankheitserreger nun nicht mehr zur Vermehrung gelangen. Gerade umgekehrt vertrat die „**Retentionstheorie**“ (Chauveau²⁾) wieder die Ansicht, daß die Bakterien schädliche Stoffe absondern und im infizierten Körper ablagern. Diese sollten die schon vorhandenen Bakterien an weiterer Entwicklung hindern, sie absterben lassen und damit die Heilung herbeiführen, weiterhin aber auch neu eingedrungenen Krankheitserregern von vornherein die Existenz unmöglich machen, also immunisierend wirken. Beide Hypothesen besitzen heute nur noch ein historisches Interesse und sind durch Experimente von Bitter³⁾, Sirotin⁴⁾ u. a. längst als völlig unhaltbar widerlegt. Es zeigte sich einmal, daß die Organe immunisierter Individuen keineswegs an Bakteriennährstoffen verarmt sind, vielmehr das Wachstum von Bakterien ebenso gut ermöglichen, wie die Organe normaler Tiere, und daß andererseits auch die Bakterien nicht jene hypothetischen antibakteriellen Substanzen absondern, wie sie nach der Retentionstheorie in großen Mengen vorhanden sein müßten. Da überdies

eine Immunisierung auch durch abgetötete Bakterien möglich ist, und, wie schon hier erwähnt sei, ebenso gegen Bakteriengifte erzielt werden kann, so ergibt sich aus rein theoretischen Gründen die Unhaltbarkeit der ersterwähnten Hypothesen.

Ganz anders steht es mit der von Metschnikoff⁵⁾ bis zum heutigen Tage mit größter Konsequenz verfochtenen Überzeugung, daß die **Phagocytose** die einzige Ursache der erworbenen Immunität repräsentiere. Hier haben wir es nicht einfach mit dem Versuche zu tun, aus bestimmten Erwägungen eine Erklärung abzuleiten, sondern mit einem experimentell begründeten System von Beobachtungen, das die Lösung des Problems anstrebt. Trotzdem kann die Phagocytose nicht im Sinne Metschnikoffs bewertet werden. Es ist zweifellos, daß diesem Vorgange in der Reihe der Immunitätserscheinungen eine recht wichtige Rolle zufällt, ebenso klar aber auch, daß die Phagocytose für sich allein zur Erklärung der Immunität nicht ausreicht. Sie kommt in vielen Fällen überhaupt nur in zweiter Linie in Betracht, vor allen Dingen aber nicht in der von Metschnikoff ursprünglich behaupteten Form. Denn selbst bei voller Anerkennung der Bedeutung der Phagocytose bleibt immer noch die entscheidende Frage zu beantworten, weshalb dieser Vorgang bei der erworbenen Immunität sich nun auf einmal als ein ganz und gar spezifischer erweist. Es ist vom Standpunkt der reinen Phagocytenlehre nicht einzusehen, woher es kommt, daß bei einem typhusimmunem Individuum die Leukocyten nur Typhusbacillen, bei einem choleraimmunem nur Cholerabakterien, usw. aufnehmen.

Erst die Entdeckung v. Behrings von den spezifischen Veränderungen der zellfreien Körpersäfte, im besonderen des Blutserums, im immunisierten Organismus hat der Immunitätsforschung neue Wege gewiesen und ein fruchtbares Arbeitsgebiet erschlossen. Durch Untersuchungen, welche er gemeinsam mit Kitasato bei Tetanus, dann mit Wernicke bei Diphtherie anstellte, gelangte v. Behring⁶⁾ zu der grundlegenden Feststellung, daß das Blut immunisierter Tiere seinerseits wieder immunisierende Eigenschaften erwirbt. Zwar waren Beobachtungen ähnlicher Art schon vorausgegangen (z. B. Héricourt u. Richet⁷⁾), doch wurden erst durch die v. Behringschen Arbeiten diese Erscheinungen nach ihrem ganzen Werte erkannt und gewürdigt.

Die schützende Wirkung, welche dem Blutserum immunisierter Individuen zukommt, ist an ganz bestimmte Substanzen gebunden. Diese Stoffe, ursprünglich allgemein als „**Antitoxine**“, später besser als „**Antikörper**“, „**Immunstoffe**“, „**spezifische Schutzstoffe**“ usw. bezeichnet, kommen normalerweise im Körper höchstens in ganz geringen Mengen vor, können sogar vollständig fehlen und verdanken ihre Entstehung bzw. Vermehrung erst der immunisierenden Reaktion. Sie entwickeln sich gewissermaßen Hand in Hand mit dem Zustandekommen der Immunität.

Aber nicht erst nach Ablauf der Erkrankung, vielmehr schon von dem Augenblick der Infektion an werden die Immunstoffe gebildet; sie sind daher nicht allein als Zeichen und Waffe der Immunität zu betrachten, sondern stehen als Reaktionsprodukte des Organismus bereits mit dem Heilungsprozeß in engstem Zusammenhang. Die siegreiche Überwindung der Krankheit verdankt der infizierte Körper der schützenden Kraft jener neu gebildeten Substanzen. Die Endresultate seiner bei Tetanus und

bei Diphtherie ausgeführten Blutuntersuchungen, welche diese Auffassung begründeten, faßte v. Behring⁸⁾ in die folgenden Sätze zusammen:

„1. Die Körperflüssigkeiten des gesunden Individuums, wenn sie auf Individuen gleicher oder ähnlicher Art übertragen werden, sind an sich nicht imstande, krankmachende Wirkungen hervorzurufen.

2. Die Körperflüssigkeiten des kranken Individuums sind befähigt, die gleiche Krankheit auch auf andere Individuen zu übertragen, auch wenn die Anwesenheit lebender Krankheitserreger mit aller Sicherheit ausgeschlossen wird.

3. Die Körperflüssigkeiten, insbesondere das Blut, des geheilten Individuums besitzen die Fähigkeit, andere gesunde Individuen so zu beeinflussen, daß sie auf die Infektion nicht mehr mit Kranksein reagieren, daß sie dadurch also, wie wir sagen, „immun“ werden. Ebendasselbe Blut, nachdem es von allen körperlichen Elementen befreit ist, besitzt auch die Fähigkeit, Individuen nach der Infektion mit den in Frage kommenden Infektionsstoffen zu heilen.“

In diesen Schutzstoffen haben wir sicherlich eine der wichtigsten Waffen vor uns, deren sich der immunisierte Organismus im Kampfe gegen die Infektionserreger bedient; doch weisen mannigfache Beobachtungen unzweifelhaft darauf hin, daß noch andere Momente zur Erklärung der Immunität herangezogen werden müssen. So gibt es eine ganze Reihe von Fällen, in denen eine hochgradige Immunität besteht oder wenigstens bestehen kann, ohne daß eine nennenswerte immunisierende Schutzwirkung des Serums nachweisbar wäre, und umgekehrt kann mitunter bei einem großen Reichtum des Körpers an spezifischen Antistoffen nur eine schwach angedeutete Immunität oder selbst, wie wir noch sehen werden, eine gesteigerte Empfänglichkeit vorhanden sein. Wir wissen z. B., daß bei den Pocken der durch Überstehen der Krankheit oder nach der Vaccination erworbene Impfschutz ein sehr ausgeprägter und langdauernder zu sein pflegt, während dabei spezifische Blutveränderungen kaum nachgewiesen werden können. Auch bei der Milzbrandimmunität liegen die Verhältnisse ähnlich, ferner aber überhaupt bei der Immunität gegen verschiedene Infektionskrankheiten, insofern als der Grad von Immunität mit dem Gehalt des Blutes an spezifischen Schutzstoffen keineswegs immer parallel geht. Als bekanntestes Beispiel sei in diesem Zusammenhang der Abdominaltyphus erwähnt; hier dauert die Immunität bekanntlich viele Jahre an, ja, nach einmaligem Überstehen der Krankheit ist der betreffende Mensch gewöhnlich für sein ganzes Leben gegen eine Neuinfektion geschützt, obwohl die während der Krankheit entstandenen Immunstoffe nach einigen Monaten schon wieder aus dem Blute verschwunden zu sein pflegen. Andererseits lehrt die Erfahrung, wie gerade neuere Beobachtungen dargetan haben, daß Individuen, welche nach künstlicher Schutzimpfung mittels Bakterien oder bakterieller Produkte in ihrem Blute große Mengen spezifischer Schutzstoffe aufweisen, trotzdem gegenüber der Spontanerkrankung einen weit geringeren Schutz besitzen, als ihn das natürliche Überstehen der Krankheit gewährt. Es muß also noch etwas anderes hinzukommen, was in letzter Linie für die erworbene Unempfänglichkeit des Individuums verantwortlich gemacht werden kann. Wenigstens geben, wie schon diese kurzen Andeutungen zeigen, die spezifischen Substanzen des Blutes für sich allein oder gar ausschließlich oft keine ausreichende Erklärung ab. Wir können diese Stoffe wohl in vielen Fällen als Ausdruck, Maßstab und wichtigstes Schutzmittel der Immunität betrachten, müssen aber bei manchen Formen den Kern und das eigentliche Wesen der erworbenen Unempfänglichkeit noch in einer besonderen Wider-

standsfähigkeit der Gewebe erblicken. Es spielt ohne Frage bei einer ganzen Reihe von Fällen neben der Wirkung der gelösten Schutzstoffe des Blutes eine „spezifische, biologische Umstimmung“, eine Unempfindlichkeit des Gewebes bzw. bestimmter Zellkomplexe für den Infektionsstoff eine sehr bedeutsame Rolle. Diese zuerst durch v. Behring⁸⁾, neuerdings ganz besonders auch durch A. Wassermann⁹⁾ hervorgehobene Gewebsimmunität kann zwar allgemeiner Natur sein und sich auf die verschiedensten Zellarten, Gewebe und Organe des Körpers erstrecken, pflegt aber doch vorwiegend lokalen Charakter zu tragen. Mit anderen Worten, nur das einmal erkrankte Organ oder Gewebe hat eine spezifisch gesteigerte Widerstandsfähigkeit erworben und ist damit gegenüber einer erneuten Infektion immun geworden. Dies ergibt sich aus dem eben erwähnten Beispiel des Typhus, bei dem das Überstehen der Spontanerkrankung offenbar eine auf künstliche Weise nicht zu erzeugende Immunität der Darmschleimhaut zur Folge hat, sowie aus ähnlichen Erfahrungen bei anderen Infektionskrankheiten, und ist in jüngster Zeit namentlich durch das experimentelle Studium der Pockenimmunität klar erwiesen worden. So haben Kraus und Volk¹⁰⁾ in Übereinstimmung mit Paaschen¹¹⁾, Jürgens¹²⁾ und v. Prowazek¹³⁾ gezeigt, daß die Kaninchen-cornea nach einmaliger erfolgreicher Infektion mit Vaccine eine ausgesprochene Immunität erwirbt, erhoben aber den weiteren sehr bedeutsamen Befund, daß diese Immunität nur die gleiche Cornea betrifft, nicht die des anderen Auges. Ganz die nämlichen Ergebnisse wurden alsdann bei Versuchen an der Cornea von Affen erhalten und außerdem durch die Feststellung ergänzt, daß die Corneainfektion auch keine Hautimmunität bedingt, und daß umgekehrt die durch kutane Impfung hervorgerufene kutane Immunität nicht mit einer erhöhten Widerstandsfähigkeit der Cornea verbunden ist. Die Cornea kutan immuner Affen reagiert nach den Beobachtungen von Kraus und Volk auf die Vaccineinfektion wie eine normale Cornea. Alles in allem also ein streng regionärer Charakter der experimentellen Vaccineimmunität.

In vielen Fällen läßt sich die lokale Immunität durch örtliche Verhältnisse der Antikörperbildung erklären, wie bei einer Reihe von Infektionen experimentell nachgewiesen werden konnte. Man findet nämlich die spezifischen Schutzstoffe in der Regel dort in reichsten Mengen angesammelt, wo die immunisierende Injektion ausgeführt worden ist, so daß z. B. je nachdem Tiere intravenös, intrapleural oder intraperitoneal vorbehandelt werden, das Serum oder das Pleuraexsudat bzw. das Peritonealexsudat eine besonders hohe Wirksamkeit gegenüber den entsprechenden Infektionserregern zeigt (Römer¹⁴⁾, v. Dungern¹⁵⁾, Wassermann und Citron¹⁶⁾). Da aber auch nicht selten eine Immunität bestimmter Gewebe und Organe vorhanden ist, ohne daß eine örtliche Ansammlung spezifischer Antikörper nachgewiesen und als Ursache hierfür angesprochen werden kann, so müssen wir eben, wie bereits hervorgehoben, noch jene, auf besonderen Veränderungen des Zellprotoplasmas beruhende Unempfindlichkeit zur Erklärung heranziehen. Worin diese letztere besteht, entzieht sich freilich bisher unserer Kenntnis, und wir umschreiben mit dieser Annahme eigentlich nur die Tatsache, daß bestimmte Zellen und Gewebe nach Überstehen einer Infektion für nachfolgende Infektionen unempfindlich geworden sind, obwohl spezifische Schutzstoffe mit unseren gebräuchlichen Methoden in den zellfreien Körperflüssigkeiten nicht nachgewiesen werden können.

Man hat ursprünglich geglaubt und stellt auch heute noch mitunter die Behauptung auf, daß die Gewebsummunität in letzter Linie gleichfalls durch Antikörperbildung veranlaßt sei, nur mit dem Unterschiede, daß die Schutzstoffe erst in dem Augenblicke, wo sie zur Abwehr einer erneuten Infektion erforderlich sind, von den Zellen produziert werden. Die besondere immunisatorische Umstimmung der Zellen sollte also darin bestehen, daß sie die Fähigkeit erworben haben, im Bedarfsfalle spezifische Antikörper zu erzeugen. Somit würde den Zellen nach überstandener Infektion gewissermaßen eine erhöhte spezifische Reaktionsfähigkeit verbleiben. Bis zu einem gewissen Grade mag diese Auffassung berechtigt sein und auch für manche Immunitätszustände zutreffen, doch kann sie mangels genügender experimenteller Begründung zunächst entschieden nicht als allgemein gültige Erklärung angenommen werden.

Die Möglichkeit, mit dem Blutserum künstlich immunisierter Individuen die Immunität wieder auf andere Individuen zu übertragen, stellt eine neue und von den früher besprochenen Grundsätzen verschiedene Art der Immunisierung dar. Die Einverleibung von Bakterien und bakteriellen Stoffen äußert stets eine krankmachende Wirkung, welche den Anlaß und die Grundlage für das Zustandekommen der Immunität bildet. Gerade hierdurch, d. h. durch eine besondere Reaktion wird der Organismus zur Erzeugung spezifischer Schutzstoffe aus eigener Kraft angeregt, wobei die einverlebten Krankheitserreger oder deren Gifte den Reiz für die erhöhte Zelltätigkeit abgeben (Kolle¹⁷⁾). Im Gegensatz hierzu werden bei der durch Serumübertragung erzeugten Immunität die Schutzstoffe dem Organismus schon in fertigem Zustande zugeführt, so daß er eine selbständige Arbeitsleistung in dem eben erwähnten Sinne nicht mehr auszuführen braucht. Die Immunisierung verläuft also ohne eine eigentliche, äußerlich erkennbare Reaktion. Die Antikörper erweisen sich anscheinend insofern als völlig indifferent, als sie keinerlei schädigende allgemeine oder lokale Wirkung hervorrufen.

Diese beiden Formen von Immunität werden nach dem Vorschlage Ehrlichs als **aktive** Immunität und **passive** Immunität streng voneinander geschieden. Zwar ist die Vorstellung, daß nur bei der durch eine überstandene Infektion erworbenen Immunität der Organismus aktiv beteiligt sei, bei der Serumimmunität dagegen eine völlig passive Rolle spiele, heute nicht mehr in vollem Umfange haltbar, da auch bei der passiven Immunität der Körper oft in höchst aktiver Weise mitzuwirken hat, doch wird durch die von Ehrlich vorgeschlagenen Bezeichnungen im wesentlichen der Unterschied der beiden Immunitätsformen treffend gekennzeichnet. Die aktive Immunität hat v. Behring¹⁸⁾ auch „isopathische“, die passive „antitoxische“ benannt.

Aktive und passive Immunität unterscheiden sich nach verschiedenen Richtungen. Die aktive Immunität entwickelt sich verhältnismäßig langsam, erreicht erst allmählich ihren Höhepunkt, um alsdann langsam wieder abzuklingen und zu verschwinden. Demgegenüber charakterisiert sich die passive Immunität als eine plötzlich einsetzende Veränderung von durchaus labiler Eigenart. Sobald dem Körper mit dem Immunserum die Schutzstoffe einverleibt sind, ist auch die Immunität vorhanden, die aber nun wieder mit der Ausscheidung der Schutzstoffe nach verhältnismäßig kurzer Zeit erlischt. Überdies pflegt die passive Immunität an Stärke hinter der aktiven meist nicht unbeträchtlich zurückzustehen.

Das experimentelle Studium hat die näheren Bedingungen kennen gelehrt, Krehl-Maichand, Handbuch der allg. Pathologie. Bd. I.

unter denen die aktive und passive Immunität sich entwickeln. Wir sind hier nach instande, verschiedene Arten der Immunisierung anzuwenden, die im folgenden gesondert betrachtet werden sollen. Wir unterscheiden die aktive Immunisierung, die passive Immunisierung und die kombinierte aktive und passive Immunisierung (Serovaccination, Simultanimpfung).

Methoden der Immunisierung.

A. Aktive Immunisierung.

Die Erzeugung aktiver Immunität kann auf verschiedene Weise erreicht werden; nötig ist nur, daß der Organismus eine nicht tödliche Infektion durchmacht. Als Impfstoffe kommen für diesen Zweck in Betracht:

1. **Abgeschwächte Infektionserreger.** Die Schu'zpockenimpfung des Menschen stellt das bekannteste Beispiel dieser Art von aktiver Immunisierung dar und bildet den Ausgangspunkt aller ähnlichen Methoden. Die Abschwächung des Infektionss offes ist in diesem Falle bekanntlich durch den Aufenthalt des Virus in einem wenig empfänglichen Tierkörper (Kalb) herbeigeführt, wobei das hochinfektiöse Contagium der menschlichen Blattern in das nur noch lokal wirkende, abgeschwächte Virus der Kuhpocken umgewandelt wird. Auch die neuerdings von Koch¹⁹⁾, v. Behring²⁰⁾, Friedmann²¹⁾, Moeller^{21a)} unternommene Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose beruht auf ähnlichen Prinzipien und bedient sich besonderer Tuberkulosestämme, welche im Körper einer fremden Tierart (Menschen, Kaltblüter) eine gewisse Abschwächung erfahren haben. Bei Geflügelcholera, Schweinerotlauf, Milzbrand, Rauschbrand usw. werden nach dem Vorgange Pasteurs²²⁾ Bakterienstämme zur Immunisierung benutzt, deren Virulenz durch die bekannten Methoden der Züchtung bei höheren Temperaturen, des Zusatzes von Desinfizienten zum Nährboden usw. künstlich herabgesetzt worden ist. Endlich können auch Kulturen, die ohne unser Zutun bei längerer Kultivierung im Laborium auf künstlichen Nährsubstraten an Virulenz verloren haben, zu Immunisierungszwecken dienen.

2. **Kleinste Mengen virulenter Kulturen.** Diese Methode, die z. B. bei Cholera, Typhus, Diphtherie u. a. mit bestem Erfolge angewendet werden kann, ist beg eiflicherweise bei denjenigen Infektionserregern ausgeschlossen, die eine so hochgradige Pathogenität besitzen, daß schon einige wenige oder selbst ein einziger Keim den Tod der Tiere herbeiführen (Milzbrand, Hühnercholera, Rinderpest usw.). Die Verwendung lebender virulenter Kulturen kommt somit nur für eine beschränkte Zahl von Infektionserregern in Betracht und ist auch hier, als ein immerhin nicht ganz unbedenkliches Verfahren, für praktische Zwecke mit großer Vorsicht heranzuziehen. Trotzdem hat diese Methode gerade in neuerer Zeit das experimentelle Studium der Immunitätsvorgänge nicht unwesentlich gefördert und, wie wir sehen werden, eine Reihe von Tatsachen aufgedeckt, die es fraglich erscheinen lassen, ob nicht vielleicht die Immunisierung mittels lebender virulenter Bakterien eine andersartige Immunität bewirkt, als die sonstigen uns bekannten Immunisierungsmethoden.

3. **Abgetötete Bakterien und bakterielle Produkte.** Hierbei gelangen Impfstoffe der allerverschiedensten Art zur Verwendung, welche die gemeinsame Eigenschaft besitzen, daß lebende Infektionserreger in ihnen nicht enthalten sind, und die immunisierende Wirkung lediglich durch chemische, gelöste oder suspendierte Substanzen bakteriellen Ursprungs hervorgerufen wird. So benutzt man Kulturen, welche durch Erhitzen, Trocknung, Behand-

lung mit Desinfizienten usw. abgetötet worden sind (Cholera, Typhus, Pest, Ruhr u. a.), Bakterienextrakte, die durch chemische oder physikalische Einwirkung den Bakterienzellen entzogen werden, autolytische Produkte (Neisser und Shiga²³), Conradi²⁴), Bakterienpreßsäfte („Plasmine“ nach Buchner und Hahn²⁵), keimfreie Kulturfiltrate, keimfreie Gewebssäfte bzw. keimfreies Blut infizierter Tiere usw. (Vgl. Pfeiffer²⁶), Pfeiffer und Kolle²⁷), Kolle²⁸), Löffler²⁹), Friedberger und Moreschi³⁰)). Das die Reaktion einleitende und immunisierende Agens ist in allen diesen Fällen das spezifische Bakteriengift, und, ob bei dem einen oder anderen Infektionserreger erhitzte Kulturen, Bakterienfiltrate, Preßsäfte usw. angewendet werden können, ist wesentlich abhängig von der Widerstandsfähigkeit, welche die toxischen Substanzen diesen Eingriffen gegenüber besitzen. So ist die Verwendung erhitzter Kulturen gerade bei den Bakterien der Cholera- und Typhusgruppe angängig und besonders zweckmäßig, weil die Erhitzung auf 60—65° die Infektionserreger sicher abtötet, aber das spezifische, innerhalb der Bakterienzellen in Form der Bakterienproteine aufgespeicherte Infektionsgift nahezu unverändert läßt. Andererseits kommt die Verwendung keimfreier Kulturfiltrate bei denjenigen Bakterienarten in Betracht, deren Gift zur Klasse der echten Toxine gehört und daher leicht in die Kulturflüssigkeit übergeht.

Auch sonst haben wir es nicht in der Hand zu Immunisierungszwecken jede beliebige Methode zu benutzen, vielmehr richtet sich dies durchaus nach den besonderen Eigentümlichkeiten des Infektionserregers und ist mitunter auch von Eigenschaften der Tierart abhängig. Ob also in dem einen Falle lebende virulente Bakterien, in dem anderen abgeschwächte Stämme und wiederum ein anderes Mal Kulturfiltrate verwendet werden können, ist nur auf Grund experimenteller Erfahrung zu entscheiden und in den biologischen Eigentümlichkeiten der in Frage kommenden Krankheitserreger begründet. Wir sind für die meisten Infektionskrankheiten in der Regel auf ein ganz bestimmtes Immunisierungsverfahren angewiesen, und nur ausnahmsweise können wir mehrere Methoden zur Anwendung bringen.

Daß die Giftwirkung der bakterienfreien Impfstoffe für das Zustandekommen der Immunität von entscheidender Bedeutung sei, wurde ursprünglich meist allgemein angenommen und entspricht vollkommen der mehrfach erörterten Auffassung, wonach eine krankmachende Wirkung und die dadurch bedingte Reaktion des Organismus den Immunisierungsprozeß auslöst. Eine aktive Immunisierung mit ungiftigen Bakterienprodukten, welche dem Körper ohne jede schädigende Wirkung einverleibt werden können, war daher bis vor kurzer Zeit unbekannt und wurde auch auf Grund theoretischer Erwägungen für aussichtslos gehalten. Erst im Laufe der letzten Jahre hat Bail³¹) im Verein mit einer Reihe von Mitarbeitern den experimentellen Beweis zu erbringen versucht, daß auch ungiftige Bakterienprodukte, in Gestalt der **Aggressine** (vgl. Kap. Infektion), imstande sind, eine sehr wirksame Immunität hervorzurufen. Diese Stoffe, welche man nach Bail in den keimfreien Exsudaten und anderen Körperflüssigkeiten infizierter Tiere stets in mehr oder minder reicher Menge vorfindet, üben selbst in größeren Dosen keine irgendwie nennenswerte toxische Wirkung aus und besitzen neben ihrer charakteristischen Eigenschaft, untödliche Dosen des betreffenden Infektionserregers tödlich zu machen, eben gerade die besondere Fähigkeit, Immunität auszulösen. Stoffe der gleichen oder mindestens sehr ähnlicher Art („künstliche“ Aggressine) kann man auch außerhalb des Tierkörpers aus lebenden

Bakterienkulturen durch längeres Schütteln mit Kochsalzlösung extrahieren, wie es Versuche von Wassermann und Citron³²⁾ gezeigt haben. Dabei bleibe die theoretische Frage unberücksichtigt, ob wir es bei diesen Substanzen wirklich mit echten Angriffstoffen zu tun haben, welche nach der Auffassung Bails von den lebenden Infektionserregern, und zwar wesentlich innerhalb des Tierkörpers gebildet werden, oder ob, wie Wassermann meint, Bestandteile des Bakterienprotoplasmas, in Gestalt der schon früher bekannten sogenannten freien Rezeptoren (s. später), das wesentlich Wirksame darstellen. Wie dem auch sei, so steht jedenfalls das eine fest, daß wir in der Verwendung der Aggressine eine Methode der Immunisierung kennen gelernt haben, welche sich von den übrigen Arten aktiver Immunisierung grundsätzlich unterscheidet, insofern, als die Immunität ohne nachweisbare Allgemein- oder Lokalreaktion und ohne jedes Zeichen einer Erkrankung zur Entwicklung gelangt. Im besonderen ist es auf diesem Wege geglückt, Tiere gegen solche Infektionserreger zu immunisieren, bei denen alle sonstigen Versuche, durch bakterienfreies Material Immunität zu erzeugen, fehlgeschlagen waren (Schweineseuche, Geflügelcholera, vielleicht auch Milzbrand). Inwieweit die Ansicht Bails zutreffend ist, daß wir es bei der Aggressinimmunität mit einer ganz besonderen Art von Immunität zu tun haben, die sich vor allen Dingen auf die Wirkung der Leukocyten stützt und die Phagocytose befördert, wird an späterer Stelle zu prüfen sein (vgl. S. 512).

Die aktive Immunität, welche einem Individuum durch irgend eine der besprochenen Immunisierungsmethoden verliehen wird, läßt sich nach ihrer Intensität ziemlich genau bemessen. Es ist das große Verdienst Ehrlichs³³⁾, zuerst die Verhältnisse der Immunität unter quantitativen Gesichtspunkten betrachtet zu haben. Wir wissen heute, daß die Immunität nicht einfach eine völlige Umwandlung des Organismus bedingt und ein empfängliches Tier etwa plötzlich zu einem völlig refraktären macht, vielmehr erwirbt das durch Überstehen einer Spontanerkrankung oder auf dem Wege der Schutzimpfung immunisierte Individuum nur einen ganz bestimmten Grad spezifisch erhöhter Widerstandsfähigkeit, den wir experimentell mit einiger Genauigkeit feststellen können.

Der **Immunitätsgrad** läßt sich bei dem einzelnen Individuum teils auf direktem, teils auf indirektem Wege ermitteln. Wir finden z. B., daß ein Tier (Meerschweinchen), welches nach Überstehen einer nicht tödlichen Typhusinfektion gegen Typhus immun geworden ist, die für Kontrolltiere sicher tödliche Minimaldosis, etwa von $\frac{1}{4}$ Öse virulenter Typhuskultur, ohne erhebliche Krankheitserscheinungen übersteht, dagegen durch ein bestimmtes Multiplum, z. B. zwei Ösen, genau wie ein unbehandeltes Tier getötet wird. Die dosis letalis minima ist für das immunisierte Tier in genau meßbarer Weise in die Höhe gerückt. So läßt sich die Grenze der erworbenen Immunität unmittelbar erweisen. Auf indirektem Wege können wir über den Grad der Immunität durch den Gehalt des Serums an spezifischen Schutzstoffen Aufschluß erhalten. Doch ist, wie wir sahen, dieser Maßstab nur bedingungsweise und nicht in allen Fällen brauchbar, da die spezifischen Blutveränderungen der Entwicklung der Immunität nicht durchweg parallel gehen.

Der Erfolg der Immunisierung ist von einer ganzen Reihe verschiedenartiger Einflüsse abhängig. Einmal spielt der Infektionsmodus eine große Rolle, indem es keineswegs gleichgültig ist, ob die Vorbehandlung eines Tieres auf subkutanem, intravenösem oder intraperitonealem Wege, oder viel-

leicht in noch anderer Weise vorgenommen wird. Bei gewissen Infektionskrankheiten scheint sogar nur durch kutane Impfung ein spezifischer Schutz zustande zu kommen. Hierfür sprechen wenigstens die bei der Lues gemachten experimentellen Erfahrungen, wonach Affen lediglich dann gegen eine erneute Infektion geschützt sind, wenn sie eine erstmalige kutane Einverleibung des syphilitischen Virus mit einer örtlichen Reaktion beantwortet haben. Sehr bemerkenswert ist ferner die Tatsache, daß auch umgekehrt der durch aktive Immunisierung erzeugte Impfschutz sich oft nur gegen einen ganz bestimmten Infektionsmodus äußert. So sind Tiere, welche durch subkutane oder intraperitoneale Impfung vorbehandelt werden, zunächst auch nur gegen die gleiche Art der Infektion geschützt, können aber z. B. einer Infektion von der Blutbahn oder vom Magendarmkanal aus fast wie normale Tiere erliegen. Es ist bekannt, daß die gegen den Impfmilzbrand sehr wirksame Schutzimpfung nicht mit der gleichen Sicherheit gegen die Verfütterung von Milzbrandsporen schützt (R. Koch³⁴); nach Roux u. Borrel³⁵) erliegen Kaninchen, welche gegen die subkutane Infektion mit virulentem Tetanus immunisiert sind, leicht der intracerebralen Zuführung des Infektionsstoffes; Meerschweinchen sind gegen die intraperitoneale Cholerainfektion ohne Schwierigkeit zu immunisieren, gehen aber, selbst wenn sie eine hochgradige Immunität erlangt haben, bei stomachaler Einverleibung von Choleraabakterien rettungslos zugrunde. Überhaupt gelingt es anscheinend nur sehr schwer, auf experimentellem Wege eine Immunität gegen den stomachalen Infektionsmodus zu schaffen, wie auch umgekehrt die Zufuhr eines Impfstoffes vom Magendarmkanal aus gewöhnlich recht unvollkommene Immunisierungseffekte liefert. Allein die Natur scheint hier zum Ziele zu gelangen und z. B. bei Typhus, Cholera und anderen Darminfektionskrankheiten dem Menschen nach Überstehen einer Spontanerkrankung eine Immunität der Darmschleimhaut zu hinterlassen. (Vgl. über lokale Immunität auch S. 448.)

Auch die Menge des Impfstoffes ist gewiß nicht unwesentlich, obwohl mannigfache Erfahrungen bei verschiedenen Infektionserregern gerade in neuerer Zeit immer wieder gelehrt haben, daß durch Einverleibung minimaler Virusmengen der gleiche, oft selbst ein stärkerer Impfschutz hervorgerufen werden kann, als durch große Quantitäten. Das Beispiel der Pocken hat es überdies längst bewiesen, daß ein außerordentlich geringfügiger, nur von lokal sichtbarer Reaktion gefolgter immunisierender Eingriff einen ungemein starken und langdauernden Schutz zu gewähren vermag. Außerdem geht aus klinisch-epidemiologischen Beobachtungen unzweifelhaft hervor, daß ganz leicht verlaufende Krankheitsfälle oft ebenso sichere Immunität verleihen, wie eine schwere Erkrankung. Von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung der Immunität ist eben, neben den besonderen Eigenschaften der Infektion und des Infektionserregers, vor allen Dingen die Reaktionsfähigkeit des Individuums. Man kann sehr häufig die Wahrnehmung machen, daß von einer großen Anzahl von Tieren, welche genau in der gleichen Weise und mit der nämlichen Dosis immunisiert werden, einige eine sehr starke, andere eine nur geringe Immunität erwerben.

Denjenigen Grad von Immunität, der sich einstellt, wenn ein Individuum eine einmalige Infektion — Spontanerkrankung oder Schutzimpfung — überstanden hat, bezeichnen wir als „Grundimmunität“. Sie kann bei gewissen Krankheiten und Individuen schon eine sehr ausgeprägte sein, ist im allgemeinen aber noch verhältnismäßig schwach und der Steigerung fähig. Will

man einen hohen Grad von Immunität erzielen, so ist es nötig, auf der zuerst geschaffenen Grundimmunität weiter zu bauen und durch wiederholte, nach bestimmten Grundsätzen systematisch durchgeführte Infektionen den Organismus immer wieder von neuem einer Krankheit zu unterwerfen.

Die Erzielung einer hohen aktiven Immunität ist von großer praktischer Bedeutung in allen denjenigen Fällen, wo es darauf ankommt, von Tieren ein möglichst wirksames Immunserum zu gewinnen. Für den Gang einer derartigen Immunisierung lassen sich naturgemäß allgemein gültige Gesetze nicht aufstellen, da die Besonderheiten des Infektionserregers und der Tierart in jedem Falle sachgemäße Berücksichtigung erfordern. Im großen und ganzen sind es aber doch ganz bestimmte Gesichtspunkte, die bei der Hochtreibung der Immunität maßgebend sein müssen. Man führt, nachdem mittels irgend einer der besprochenen Methoden eine Grundimmunität geschaffen ist, nach Ablauf der Reaktion eine zweite Impfung aus, nach einer weiteren Pause eine dritte, und so fort. Dabei ist die Dosis des Infektionsstoffes in der Regel stets zu erhöhen, weil andernfalls eine krankmachende und damit erst immunitätsteigernde Wirkung ausbleiben würde. Die Menge des Infektionsstoffes darf freilich auch nicht von einem zum andern Male zu beträchtlich gesteigert werden, will man nicht Gefahr laufen, statt der immunisierenden eine kumulative toxische Wirkung zu erhalten und damit unter Umständen die schon zu einem gewissen Grade von Immunität gebrachten Tiere zu verlieren. Jede folgende Injektion soll eben stets so bemessen werden, daß sie den Organismus zu einer zwar stärkeren, aber nicht tödlichen Allgemein- oder Lokalreaktion veranlaßt. Aus diesem Grunde ist es auch nötig, den Zeitraum zwischen zwei Impfungen in richtiger Weise abzugrenzen und unter Kontrolle des Körpergewichts, des Fieberverlaufs und der örtlichen Veränderungen den vollständigen Ablauf der vorangegangenen Reaktionserscheinungen abzuwarten. Es gelingt bei sorgfältiger Berücksichtigung aller dieser Faktoren, Tieren unter Umständen einen geradezu staunenswerten Grad aktiver Immunität zu verleihen, so daß Individuen einer hochempfindlichen Tierart schließlich unbegrenzte Mengen selbst virulentester Infektionserreger fast reaktionslos überwinden. Es tritt hier ein Zustand ein, den man nahezu als absolute Unempfindlichkeit bezeichnen könnte. So vertragen beispielsweise die sonst für Milzbrand hochempfindlichen Schafe oder auch Rinder nach längerer systematischer Immunisierung oft die Impfung mit 6—7 Massenkulturen (72—84 Agarkulturen) virulenter Milzbrandbakterien, von denen für normale Tiere schon einige wenige Keime tödlich wären.

Höchst eigenartig ist die Erscheinung, daß in manchen Fällen mit fortschreitender Immunisierung statt einer weiteren Steigerung der Immunität gerade umgekehrt eine ungewöhnlich hochgradige Empfindlichkeit eintritt. Dieses paradoxe Phänomen der „Überempfindlichkeit“ hat namentlich neuerdings die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt und stellt bei den später noch genauer zu betrachtenden Immunisierungen nichtbakterieller Art ein gar nicht allzu seltenes Ereignis dar. So bereitet die Immunisierung gegen Eiweißkörper, wie sie zur Gewinnung von präzipitierenden Antistoffen unternommen wird, meist große Schwierigkeiten, weil Tiere, die eine einmalige Injektion oder auch schon mehrere Injektionen überstanden haben, bei einer erneuten Einspritzung plötzlich eingehen. Dabei braucht die Dosis des Impfstoffs gar nicht höher zu sein als eine frühere. Ja selbst geringere Mengen werden mitunter von immunisierten Tieren, die vorher schon eine erheblich stärkere

Infektion überstanden hatten, sehr schlecht vertragen und können den Tod herbeiführen. (Vgl. S. 537.) Bei der Immunisierung gegen Infektionskrankheiten liegen die Verhältnisse ähnlich, nur mit dem Unterschiede, daß man es hier doch mit etwas selteneren Ausnahmefällen zu tun hat. Man kann den Eintritt einer Überempfindlichkeit gelegentlich bei Tieren beobachten, die gegen Cholera, Typhus, Tetanus, Diphtherie usw. immunisiert werden, und zwar auch dann, wenn alle für den systematischen Gang einer Immunisierung in Betracht kommenden Vorsichtsmaßregeln sorgfältig befolgt wurden. Selbst solche Tiere, die bereits einen hohen Immunitätsgrad erreicht haben und in ihrem Blute reiche Mengen von Schutzstoffen besitzen, können nach einer neuen Impfung unerwarteterweise eingehen. Beobachtungen von v. Behring u. Kitashima³⁶⁾, Knorr³⁷⁾, Brieger³⁸⁾ u. a. bei tetanus- und diphtherie-immunisierten Tieren sind in dieser Hinsicht recht beweisend. v. Behring äußert sich infolgedessen dahin, daß die „durch isopathische Giftbehandlung hochimmun gewordenen Pferde eine histogene Überempfindlichkeit der auf das Tetanusgift reagierenden Organe besitzen“. Ganz ähnlich scheinen sich auch die Dinge bei der Tuberkulose zu gestalten.

Etwas anderer Art, wenn auch vielleicht unter dem gleichen Gesichtspunkt zu betrachten, sind diejenigen Fälle, wobei ein infiziertes und noch deutlich erkranktes Individuum auf die Injektion minimaler Virusmengen in besonders lebhafter Weise, mit allen Zeichen der Überempfindlichkeit, reagiert. Derartige Äußerungen des infizierten Organismus sind, da sie durchaus spezifischen Charakter tragen, zugleich für diagnostische Zwecke von großer Bedeutung und werden bei der „Biologischen Diagnostik“ noch ausführlicher besprochen werden. An dieser Stelle sei nur darauf hingewiesen, daß das Phänomen der Überempfindlichkeit in dem eben angedeuteten Sinne zuerst durch R. Koch richtig erkannt und in der Form der Tuberkulinreaktion zielbewußt als diagnostisches Hilfsmittel herangezogen worden ist.

Endlich verdient in diesem Zusammenhang ein eigentümliches Verhalten erwähnt zu werden, das man bei jeder aktiven Immunisierung beobachten kann, und das darin besteht, daß die geimpften Individuen in den ersten Tagen nach der Injektion zunächst eine deutlich erhöhte Empfänglichkeit besitzen. Man spricht von der „negativen Phase“ und weiß, daß in diesem Stadium gewöhnlich auch eine vorübergehende Verminderung der spezifischen Schutzstoffe des Blutes vorhanden ist. Im Tierexperiment, besonders bei einer systematischen Immunisierung wird man hierauf leicht Rücksicht nehmen können; anders aber liegen die Dinge unter natürlichen Verhältnissen. So ist z. B. bei der sonst entschieden wirksamen Typhusschutzimpfung des Menschen nach der Ansicht und Erfahrung mancher Sachverständiger die negative Phase keineswegs unbedenklich, da in dieser Periode für die geimpften Personen die Infektionsgefahr eine besonders große zu sein scheint. Freilich wird von anderer Seite die praktische Bedeutung der nur kurz dauernden Steigerung der Empfänglichkeit geringer eingeschätzt (vergl. Wright³⁹⁾, Pfeiffer⁴⁰⁾, Kolle⁴¹⁾).

Daß die aktive Immunität, die wir künstlich erzeugen, ebenso wie die durch Überstehen einer Krankheit spontan erworbene, streng spezifischen Charakter trägt, ist einleuchtend und durch die allgemeine experimentelle Erfahrung über jeden Zweifel sichergestellt. Dennoch schienen anfänglich gewisse im Tierversuch gemachte Beobachtungen diesem Gesetze zu widersprechen.

Werden z. B. Meerschweinchen durch intraperitoneale Injektion abgetöteter Typhusbakterien gegen Typhus immunisiert, so besitzen derartige Individuen, wie die Versuche von Klein⁴²⁾, Sobernheim⁴³⁾ u. a. zuerst zeigten, zugleich eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen die Infektion mit den verschiedensten andersartigen Bakterien. Sie vertragen ohne weiteres z. B. die Impfung mit Cholera-, Coli-, Proteusbakterien u. a. in der für unbehandelte Kontrolltiere sicher tödlichen Minimaldosis. Umgekehrt gelingt es, Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit einer beliebigen Kultur gegen die intraperitoneale Typhusinfektion zu festigen. Diese scheinbar wechselseitige und des spezifischen Charakters entbehrende Immunität ist jedoch durch Pfeiffer u. Issaeff⁴⁴⁾ alsbald richtig erkannt und aufgeklärt worden. Sie zeigten nämlich, daß jede aktive Immunisierung gleichzeitig einen Eingriff darstellt, der auf den Organismus eine nichtspezifische resistenzsteigernde Wirkung ausübt. Neben der streng spezifischen aktiven Immunität, welche in dem oben angeführten Beispiel durch eine Typhusinjektion gegen Typhus geschaffen wird, bewirkt die intraperitoneale Einverleibung der Bakterien eine starke Hyperleukocytose, im besonderen eine reiche Leukocytenansammlung in der Peritonealhöhle. Hiermit ist ein resistenzsteigerndes Moment gegeben, dessen Wirksamkeit sich naturgemäß gegenüber den verschiedensten Infektionsstoffen äußern muß, das aber trotzdem mit Sicherheit von der eigentlichen spezifischen Immunität getrennt werden kann. Die letztere, in unserem Beispiel gegen Typhus gerichtet, besitzt eine recht erhebliche Intensität und Dauerhaftigkeit und bewirkt vor allen Dingen die Entstehung spezifischer Typhusschutzstoffe, wogegen die allgemeine Resistenzsteigerung nach kurzer Zeit zu verschwinden pflegt. Prüft man die mittels Typhusbakterien vorbehandelten Meerschweinchen etwa nach 8—14 Tagen, so findet man, daß sie nur noch gegen Typhus immun sind und daß ihr Serum lediglich gegen Typhus eine schützende Wirkung ausübt; die Impfung mit anderen Bakterienarten ist dagegen zu diesem Zeitpunkt für sie genau ebenso deletär, wie für normale Tiere. Die Tierexperimente, welche vermeintlich den spezifischen Charakter der Immunität widerlegen, sind somit eher umgekehrt eine Stütze der Spezifität und gaben ursprünglich nur deshalb zu einer irrigen Auffassung Anlaß, weil eben der Zustand der Immunität in den ersten Tagen immer noch mit dem der allgemeinen Resistenzsteigerung vergesellschaftet ist (vgl. Abschnitt „Gesteigerte Resistenz“ S. 436).

Die Methoden der aktiven Immunisierung erzeugen erst nach gewisser Zeit einen Zustand der Unempfänglichkeit. Sie wirken daher wesentlich prophylaktisch als Schutzimpfungsverfahren. Es ist indessen von größtem theoretischen und praktischen Interesse, daß man auch bei schon bestehender Infektion unter Umständen nachträglich, also therapeutisch, durch aktive Immunisierung erfolgreich eingreifen kann. Wir haben hier die merkwürdige Erscheinung zu verzeichnen, daß das infektiöse Agens (Bakterien, Bakteriengifte) im infizierten Organismus zum Heilmittel wird. Das bekannteste Beispiel dieser Art ist das Tuberkulin (R. Koch), das bei richtiger Dosierung ohne Zweifel imstande ist, auf tuberkulös verändertes Gewebe heilend einzuwirken. Auch bei dem Typhus hat schon vor längerer Zeit E. Fraenkel⁴⁵⁾ die Behandlung der Kranken mit abgetöteten Typhuskulturen vorgeschlagen, und in ähnlicher Weise sucht neuerdings Wright⁴⁶⁾, anscheinend mit Erfolg, noch andere Infektionen (Staphylokokkeninfektionen) durch Verimpfung bakterieller Substanzen, also auf dem Wege aktiver Immunisierung, therapeutisch zu bekämpfen. Bei der Schweineseuche hat unlängst Burow⁴⁷⁾ nach

dem gleichen Prinzip recht günstige Heilresultate erzielt. Eine befriedigende Erklärung hierfür ist schwer zu geben. Bezüglich der Tuberkulinwirkung haben Wassermann u. Bruck⁴⁸⁾ vor einiger Zeit eine Theorie vorgetragen, die indessen kaum haltbar sein dürfte. Die Vorstellung, daß bei chronischen Affektionen die Reaktionsfähigkeit und die Schutzstoffproduktion der Gewebe allmählich nachläßt, und der Organismus durch den plötzlichen Eingriff nun zur Erzeugung spezifischer Antikörper angeregt wird, mag bis zu einem gewissen Grade zutreffen. Die Beobachtungen über vermehrten Antikörpergehalt des Blutes (Agglutinine, Bakteriotropine) nach Einspritzung von Tuberkulin, Staphylokokken usw. geben dieser Deutung sogar eine experimentelle Stütze. Immerhin bedarf das Wesen des Vorganges noch weiterer Ergründung. Im besonderen ist die Heilwirkung bakterieller Stoffe bei akuten Infektionen nicht ganz leicht zu verstehen.

B. Passive Immunisierung.

Die Schutzwirkung, welche das Serum eines aktiv immunisierten Tieres bei einem anderen Individuum hervorruft, ist abhängig von dem Gehalt des Serums an spezifischen Schutzstoffen. In welcher Weise es am besten gelingt, ein recht hochwertiges Immunserum zu gewinnen und dessen Antikörpergehalt annähernd zu ermitteln, richtet sich nach der Art der Infektion und der hierdurch wesentlich bedingten Art der Immunstoffe. Bei der passiven Immunität spielt also jedenfalls die Dosierung des Impfstoffes, gemessen an dem Antikörpergehalt des Serums, eine geradezu entscheidende und viel bedeutsamere Rolle, als bei den Methoden der aktiven Immunisierung. Von einem hochwertigen Serum genügen unter Umständen schon außerordentlich geringe Mengen, Bruchteile eines ccm, um Versuchstiere sicher gegen die betreffende Infektion zu schützen. Selbst Serummengen von $\frac{1}{10}$ bis $\frac{1}{100}$ mg äußern oft noch sehr ausgesprochene Schutzwirkung. Auch die Applikationsweise ist für den Erfolg insofern von Wichtigkeit, als bei intravenöser Einverleibung des Serums die Antikörper im allgemeinen rascher zur Resorption und Wirksamkeit gelangen, als etwa bei subkutaner Einspritzung.

Die spezifischen Immunstoffe sind an sich völlig unschädlicher Natur, so daß im Gegensatz zu den aktiv wirksamen Impfstoffen, selbst allergrößte Serummengen einem Individuum ohne Nachteil einverleibt werden können. In Dosen von 100—200—300 ccm und mehr hat man Tieren (Rindern) Immunsera (Rinderpest, Milzbrand) mit Erfolg eingespritzt, und auch von Menschen werden 20—30 ccm eines Immunserums vom subkutanen Gewebe aus oder auch intravenös gewöhnlich reaktionslos vertragen. Gewisse toxische Wirkungen, welche namentlich anfänglich bei der Serumbehandlung der Diphtherie mitunter beobachtet wurden, beruhen nicht auf schädlichen Eigenschaften der spezifischen Immunsustanzen, sondern auf der Einverleibung fremdartiger Serumeiweißstoffe. Die gleichen Erscheinungen können durch normales Pferdeserum ausgelöst werden.

Die Tierart, welcher das Immunserum entstammt, beeinflußt aber noch nach anderer Richtung hin das Resultat der passiven Immunisierung. Die kurze Dauer der passiven Immunität ist nämlich, wie wir heute wissen, nicht ohne weiteres in dem Wesen dieser Immunitätsform begründet, sondern lediglich dadurch veranlaßt, daß gewöhnlich zu Immunisierungszwecken das Serum einer anderen Tierart (z. B. Pferdeserum bei Menschen) zur Verwendung gelangt. Benutzen wir dagegen ein von der gleichen Tierart stammendes Im-

munserum, so kann man bei entsprechender Dosierung auch auf dem Wege passiver Immunisierung einen fast ebenso hochgradigen und dauerhaften Impfschutz erzielen, wie durch aktive Immunisierung. So erwerben, wie zuerst v. Behring⁴⁹⁾ für den Tetanus gefunden hat, Pferde nach Vorbehandlung mit einem von Pferden stammenden Immunserum eine Immunität von geradezu aktivem Werte, während das gleiche, hochwirksame Immunserum z. B. bei Meerschweinchen oder Kaninchen weit weniger vollkommenes leistet. Für Rinderpest und Milzbrand haben sich ganz analoge Verhältnisse ergeben. Es hat sich gezeigt, daß die einmalige Einverleibung größerer Mengen eines Rinderimmunserums Rinder für viele Monate gegen die entsprechende Infektion schützt (Danzs u. Bordet⁵⁰⁾), Kolle u. Turner⁵¹⁾, Sobernheim⁵²⁾. Daß fremdartiges Immunserum von schwacher und kurzdauernder Wirkung ist, beruht offenbar darauf, daß die darin enthaltenen Immunsustanzen nur kurze Zeit im Körper verweilen, sei es, daß sie überhaupt bald wieder ausgeschieden oder aber in anderer Weise von dem Organismus unwirksam gemacht werden. Die „Heteroimmunstoffe“ verhalten sich in dieser Hinsicht jedenfalls ganz anders, als die von der gleichen Tierart erzeugten „Isoimmunstoffe“, und wir können hierin zugleich einen der Beweise erblicken, daß die von verschiedenen Tierarten nach Infektion mit einem und demselben Krankheitserreger gebildeten Antikörper keineswegs untereinander völlig identisch sind. Die Heteroimmunstoffe scheinen, wie auch die Eiweißstoffe des fremdartigen Serums, den Organismus zu einer Abwehrreaktion und schnellen Neutralisierung zu veranlassen. Auch ist wohl anzunehmen, daß die einfache Ausscheidung der Antikörper sowohl in unverändertem Zustande, wie nach vorhergehendem Abbau in diesem Falle rascher erfolgt. Daß nach passiver Immunisierung die einverlebten Immunstoffe in Urin und Darminhalt zum Teil wiedererscheinen können, ist durch Vagedes⁵³⁾, v. Behring u. Kitashima³⁶⁾ u. a. gezeigt worden.

Die unmittelbare und sofort einsetzende Schutzwirkung des Immunserums gewährt die Möglichkeit nicht nur prophylaktisch, sondern auch bei bereits bestehender Infektion, nachträglich, rettend einzugreifen. Wir können also z. B. mit Hilfe des Diphtherieserums oder des Tetanuserums empfängliche Versuchstiere mit Sicherheit schützen, wenn wir die Seruminjektion vor der Infektion oder aber gleichzeitig mit der letzteren und selbst gewisse Zeit nachher vornehmen. Die Anwendung des Immunserums bei bereits bestehender Infektion stellt einen heilenden Eingriff dar; die Serumtherapie, d. h. die Verwendung eines spezifischen Immunserums zu Heilzwecken, ist somit nichts weiter als eine nachträgliche Immunisierung. Selbstverständlich ist eine derartige Heilungsmöglichkeit zeitlich begrenzt und nur solange gegeben, als nicht bereits größere Zellterritorien dem Infektionsgift zum Opfer gefallen sind und eine tiefgehende irreparable Schädigung erfahren haben.

Für den therapeutischen Effekt des Immunserums kommen Dosierung und Applikationsweise fast noch mehr in Betracht, als bei der prophylaktischen Anwendung. Zugleich liegen aus leichtverständlichen Gründen die Aussichten auf Erfolg um so günstiger, je frühzeitiger die Seruminjektion vorgenommen wird. Mit der Länge der Zeit, die seit Beginn der Infektion verstrichen ist, wächst auch die Gefahr, daß größere Giftmengen von den Geweben aufgenommen werden und ihre zerstörende Wirkung entfalten. Die frühzeitige Einspritzung möglichst reicher Serummengen ist daher die erste und wichtigste

Förderung serumtherapeutischer Maßnahmen. Im allgemeinen wirkt eine intravenöse Injektion auch hier rascher und sicherer als eine subkutane, in gewissen Fällen empfiehlt es sich, die Antikörper lokal, und zwar in nächster Umgebung des infektiösen Prozesses zu applizieren. In letzterer Beziehung seien die erfolgreiche intracerebrale Einspritzung des Tetanusantitoxins, die Einreibung des Pollantins (spezifischen Immunserums) in die Nase bei Heufieberkranken, die direkte Einbringung des Pneumokokkenserums auf die Conjunctiva bei Augenerkrankungen als Beispiele angeführt.

Als eine passive Immunisierung ganz besonderer Art ist die auf dem Wege der Vererbung hervorgebrachte zu betrachten. Die grundlegenden Untersuchungen Ehrlichs⁵⁴⁾ haben gelehrt, daß die auf die Nachkommenschaft vererbte Immunität nichts weiter als eine Form passiver Immunität darstellt, bei der die Übertragung der Antikörper sowohl während des intrauterinen Lebens durch das mütterliche Blut, als auch nach der Geburt auf dem Wege der Säugung durch die Milch vermittelt wird. Diese außerordentlich wichtigen experimentellen Feststellungen wurden an Mäusen gemacht, die gegen Ricin oder Abrin immunisiert worden waren. Es zeigte sich zunächst, daß eine erbliche Übertragung der Immunität von seiten des Vaters nicht zustande kommt, sondern nur durch immune Mütter. Die weiteren Verhältnisse sind dann durch Ehrlich in dem bekannten Ammenvertauschungsversuch aufgeklärt worden. Es wurden nach dem Wurf einer immunisierten und einer normalen Maus die Muttertiere vertauscht, so daß die normalen Jungen einer immunisierten, die von der immunisierten Mutter stammenden Jungen einer normalen Amme zur Säugung zugeführt wurden. Dabei ergab sich, daß die anfänglich vorhandene Immunität der letztgenannten Tiere nach verhältnismäßig kurzer Zeit, nach ca. drei Wochen, größtenteils verschwunden war, während die normalen, zunächst jeder Immunität entbehrenden Jungen durch die Milch der Immunamme allmählich einen ziemlich hohen Grad von Immunität erwarben. Die ererbte Immunität wird durch diese Versuche zweifellos als eine passive charakterisiert, für deren Eintritt, Dauer und Ablauf in letzter Linie Aufnahme und Ausscheidung der spezifischen Antikörper maßgebend sind.

Zwar wurden diese Befunde von Tizzoni u. Centanni⁵⁵⁾ bei Experimenten mit Hundswut und Tetanus, sowie von Charrin u. Gley⁵⁶⁾ bei Pyocyaneus anfänglich nicht bestätigt, doch konnten Ehrlich u. Hübner⁵⁴⁾ die Einwände und abweichenden Ergebnisse der genannten Autoren widerlegen und auf Versuchsfehler zurückführen. Überdies fanden sie bei eigenen Versuchen bezüglich der Tetanusimmunität genau die gleichen Verhältnisse, wie sie sich früher für Ricin und Abrin ergeben hatten. Durch Vaillard⁵⁷⁾ (Tetanus, Milzbrand, Cholera, Hühnercholera) und Wernicke⁵⁸⁾ (Diphtherie) sind alsdann die Ehrlichschen Angaben im weitesten Umfange bestätigt worden, indem sich übereinstimmend herausstellte, daß auch bei Kaninchen und Meerschweinchen die Immunität gegenüber den verschiedenen Infektionen nie von dem Vater, sondern ausnahmslos von der Mutter, und zwar auf dem Wege passiver Immunisierung den Nachkommen übertragen wird. Bei Meerschweinchen scheint freilich die Milch nur geringere Mengen von Antitoxinen zu enthalten und nicht in dem gleichem Maße für die Immunisierung in Betracht zu kommen, wie bei Mäusen. Daß außer den Antitoxinen auch andere Arten von Antikörpern (Agglutinine usw.) durch das mütterliche Blut dem kindlichen Organismus mitgeteilt werden können, ist

wohl zuerst durch Remlinger⁵⁹⁾, dann durch Dieudonné⁶⁰⁾ festgestellt worden. Für Protozoenkrankheiten (Piroplasmose) konnten Kleine u. Möllers⁶¹⁾ bei Hunden analoge Befunde erheben. Indessen bildet die Placenta im allgemeinen doch ein ziemlich undurchlässiges Filter, das von den spezifischen Schutzstoffen nur verhältnismäßig schwer durchdrungen wird. Deshalb ist auch die Vererbung der Immunität kein allzu häufiges Ereignis. Daß Antitoxine von der Placenta gewöhnlich zurückgehalten werden, hat Dzierzowski⁶²⁾ schon frühzeitig erkannt; für andere Antikörper, wie Agglutinine, Hämoly sine u. a. ist diese Tatsache durch zahlreiche Beobachtungen erwiesen. Meist ist das fötale Blut im Vergleich zum mütterlichen sehr arm an Antikörpern. (Vergl. Literatur bei Morgenroth⁶³⁾, Palt auf⁶⁴⁾, Stäubli⁶⁵⁾, R. Freund⁶⁶⁾.)

C. Kombinierte aktive und passive Immunisierung (Serovaccination, Simultanimpfung).

Dieses Verfahren, welches darin besteht, daß ein zur aktiven Immunisierung geeigneter Infektionsstoff in Verbindung mit einem hochwertigen Immunserum Tieren einverleibt wird, vereinigt die Vorzüge der aktiven und passiven Immunität. Der Impfschutz tritt infolge der Serumwirkung sofort ein, während die sonst dem virulenten Impfstoff anhaftenden Gefahren beseitigt werden, und zugleich eine hochgradige und dauerhafte aktive Immunität zur Entwicklung gelangt. Die praktische Ausübung des Verfahrens gestaltet sich dabei so, daß Immunserum und Virus entweder gleichzeitig oder aber nacheinander eingespritzt werden. Bei der gleichzeitigen Injektion (Simultanimpfung) gelangen beide Impfstoffe wieder entweder in Form fertiger Mischungen oder aber örtlich getrennt, jeder für sich allein, zur Verwendung. Werden sie nicht gleichzeitig injiziert, so wird gewöhnlich zunächst die Seruminjektion und nach einiger Zeit, nach einigen Stunden oder selbst Tagen, die Virusinjektion ausgeführt; nur ausnahmsweise kann auch umgekehrt vorgegangen und die Injektion des Serums der des Infektionsstoffes angeschlossen werden. Die Erklärung für die Wirkungsweise des kombinierten Verfahrens scheint eine sehr naheliegende zu sein und beruht in der Tat hauptsächlich wohl darauf, daß der virulente Impfstoff das eigentlich immunisierende Prinzip darstellt und durch die gleichzeitige Serumbeigabe lediglich in seiner Gefährlichkeit eingeschränkt wird. Daher ist es bei dieser Methode auch angängig, das Virus in größerer Stärke und Menge dem Tierkörper einzuverleiben als bei der gewöhnlichen aktiven Immunisierung. Möglicherweise sind freilich bei der nach kombinierten Verfahren erzielten Immunität noch andere Einflüsse im Spiele, die sich zunächst unserer Kenntnis entziehen. Denn wenn wir diese Immunität im wesentlichen als eine aktive der gewöhnlichen Art auffassen wollen, so müßte auch ihr Eintritt durch eine vorausgegangene Allgemein- oder Lokalreaktion bedingt werden. Daß ist aber häufig nicht der Fall. Vielmehr reagieren z. B. bei den Simultanimpfungen gegen Rinderpest, Schweinerotlauf oder Milzbrand viele Tiere überhaupt in keiner irgendwie nachweisbaren Weise und erwerben trotzdem die gleiche Immunität wie andere Tiere, welche starke Reaktionserscheinungen dargeboten haben.

Auch das kombinierte Verfahren benutzt wie die aktive Immunisierung als Vaccins entweder vollvirulenten Infektionsstoff (Maul- und Klauenseuche, Schweinerotlauf, Rinderpest) oder abgeschwächte Kulturen (Milzbrand; auch

bei Pest versucht) oder abgetötete Kulturen und Bakteriengifte (Typhus, Cholera, Diphtherie u. a.).

Literatur.

- 1) **Pasteur**, Compt. rend. de l'Acad. 1880. **XLI**.
- 2) **Klebs**, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **XIII**.
- 3) **Chauveau**, Compt. rend. de l'Acad. 1880. **XC** u. **XCI**.
- 4) **Bitter**, Zeitschr. f. Hygiene. 1888. **IV**.
- 5) **Sirotnin**, ebendasselbst.
- 6) **Metschnikoff**, Kolle-Wassermann. 1904. **IV**.
- 7) **Behring u. Kitasato**, Deutsche med. Wochenschr. 1890.
— u. **Wernicke**, Zeitschr. f. Hygiene. 1892. **XII**.
— Zeitschr. f. Hygiene. 1892. **XII**.
- 8) **Héricourt u. Richet**, zit. nach **Behring**⁸⁾.
- 9) **Behring**, Die Geschichte d. Diphtherie. Leipzig, Thieme 1893.
- 10) — Deutsche med. Wochenschr. 1898. Nr. 42.
- 11) **Wassermann u. Citron**, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 15.
- 12) **Kraus u. Volk**, Sitzungsber. Kais. Akad. Wien 1907 (Mai). **CXVI**, 3.
- 13) **Paaschen**, Münchener med. Wochenschr. 1904.
- 14) **Jürgens**, Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 11.
- 15) **v. Prowazek**, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 19.
- 16) **Römer**, Arch. f. Ophthalmol. 1901. **LII**.
- 17) **v. Dungern**, Die Antikörper. Jena, Fischer 1903.
- 18) **Wassermann u. Citron**, Zeitschr. f. Hyg. **L** u. Deutsche med. Wochenschr. 1905.
- 19) **Kolle**, Kolle-Wassermann. 1904. **IV**, 409.
- 20) **v. Behring**, Deutsche med. Wochenschr. 1898. Nr. 42.
- 21) **Koch**, vgl. Neufeld, Deutsche med. Wochenschr. 1903.
- 22) **v. Behring**, Beitr. z. experiment. Therapie. Marburg, Elwert 1902.
- 23) **Friedmann**, Deutsche med. Wochenschr. 1903 u. 1904.
- 24) **Moeller**, Zeitschr. f. Tub. **V**.
- 25) **Pasteur**, Compt. rend. de l'Acad. 1880. **XC**.
- 26) **Neisser u. Shiga**, Deutsche med. Wochenschr. 1901.
- 27) **Conradi**, Deutsche med. Wochenschr. 1903.
- 28) **Hahn**, Münchener med. Wochenschr. 1897.
- 29) **Pfeiffer**, Zeitschr. f. Hygiene. 1892. **XI**.
- 30) — u. **Kolle**, Deutsche med. Wochenschr. 1896.
- 31) **Kolle**, Zeitschr. f. Hygiene. 1894. **XVI**.
- 32) **Löffler**, Deutsche med. Wochenschr. 1904.
- 33) **Friedberger u. Moreschi**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. **XXXIX**.
- 34) **Bail**, Arch. f. Hygiene. 1905. **LII**.
- 35) **Wassermann u. Citron**, Deutsche med. Wochenschr. 1905.
- 36) **Citron**, Zentralbl. f. Bakt., Orig., 1905. **XL** u. Zeitschr. f. Hyg. 1906. **LII** u. **LIII**.
- 37) **Ehrlich**, Deutsche med. Wochenschr. 1891.
- 38) **Koch, Gaffky u. Löffler**, Mitt. a. d. kais. Ges. Amt. 1884. **II**.
- 39) **Roux u. Borrel**, Ann. Pasteur. 1898.
- 40) **v. Behring u. Kitashima**, Deutsche med. Wochenschr. 1898.
- 41) **Knorr**, Experiment. Untersuchungen usw. Habilitationsschr. Marburg 1895.
- 42) **Brieger u. Cohn**, Zeitschr. f. Hygiene. 1893. **XV**.
- 43) **Wright**, Verhandlg. d. internat. Hygienekongr. in Berlin. 1907.
- 44) **Pfeiffer**, ebendasselbst.
- 45) **Kolle**, ebendasselbst.
- 46) **Klein**, Zentralbl. f. Bakt. 1893. **XIII**.
- 47) **Sobernheim**, Hygienische Rundschau 1893.
- 48) **Pfeiffer u. Issaëff**, Zeitschr. f. Hyg. 1894. **XVII**.
- 49) **E. Fraenkel**, Deutsche med. Wochenschr. 1893.
- 50) **Wright u. Douglas**, Proc. Royal soc. London, 1904. Vol. **LXXII**.
- 51) **Burow**, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1907.

- 48) **Wassermann u. Bruck**, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 12.
- 49) **v. Behring**, Allg. Therapie d. Infektionskrankh. Wien, Urban u. Schwarzenberg, 1899.
- 50) **Danysz u. Bordet**, Ref. Baumgartens Jahresber. 1898.
- 51) **Kolle u. Turner**, Zeitschr. f. Hygiene. 1898. **XXIX**.
- 52) **Sobernheim**, Kolle-Wassermann. 1904. **IV**.
- 53) **Vagedes**, Zeitschr. f. Hygiene. 1895. **XX**.
- 54) **Ehrlich**, Zeitschr. f. Hygiene. 1892. **XII**.
— u. **Hübner**, Zeitschr. f. Hygiene 1894. **XVIII**.
- 55) **Tizzoni u. Centanni**, Zentralbl. f. Bakt. 1893. **XIII**.
Tizzoni, Deutsche med. Wochenschr. 1894.
- 56) **Charrin u. Gley**, Compt. rend. Soc. biol. 1893 u. Arch. de phys. et pathol. 1893.
- 57) **Vaillard**, Annal. Pasteur. 1895.
- 58) **Wernicke**, Festschr. z. 100jähr. Stiftungsfeier d. med. chirurg. Friedrich-Wilhelms-Instituts. Berlin, Hirschwald 1895.
- 59) **Remlinger**, Annal. Pasteur. 1899.
- 60) **Dieudonné**, Festschr. z. 50jähr. Bestehen d. physikal.-med. Gesellschaft. Würzburg 1899.
- 61) **Kleine u. Möllers**, Zeitschr. f. Hygiene. 1906. **LV**.
- 62) **Dzierzowski**, Arch. des scienc. biol., St. Petersburg 1901.
- 63) **Morgenroth**, Kolle-Wassermann. 1904. **IV**.
- 64) **Paltauf**, ebendasselbst. S. 677 u. 678.
- 65) **Stäubli**, Zentralbl. f. Bakteriöl., Orig. 1904. **XXXVI**.
- 66) **R. Freund**, Medizin. Klinik. 1907.

V. Formen der erworbenen Immunität.

Die erworbene Immunität, die in den bisherigen Betrachtungen als ein einheitlicher Begriff behandelt wurde, muß nach den zuerst von Brieger, KITASATO u. Wassermann¹⁾ mit Klarheit und Schärfe dargelegten Gesichtspunkten in zwei grundsätzlich verschiedene Formen getrennt werden. Diese beiden Arten von Immunität werden als **Infektionsfestigkeit** und **Giftfestigkeit** am besten gekennzeichnet. In dem ersteren Falle beruht der Zustand der Unempfänglichkeit darauf, daß das Individuum nach einmaligem Überstehen einer Infektion die Fähigkeit erworben hat, sich von nun an der spezifischen Krankheitserreger zu erwehren und neu eingedrungene Bakterien mit Hilfe antibakterieller Schutzkräfte rasch abzutöten. Die infektiösen Mikroorganismen vermögen also in dem immunisierten Organismus sich überhaupt nicht festzusetzen oder gar zu vermehren und sind demnach auch außerstande ihre deletären Giftstoffe dem Körper zuzuführen. Im Gegensatz hierzu verfügt bei der Giftfestigkeit das immunisierte Individuum gegenüber den lebenden Krankheitserregern über keine wesentlich anderen Abwehrkräfte, als jeder normale Organismus, ist aber durch spezifisch giftwidrige Eigenschaften der Körpersäfte gegen die toxischen Produkte der Bakterien geschützt. Bei der Giftfestigkeit haufen also die infektiösen Bakterien in dem Körper gewissermaßen wie saprophytische Arten, die allmählich ausgeschieden oder durch Alexinwirkung und Phagocytose beseitigt werden. Für den giftfesten Organismus haben die pathogenen Bakterien ihre Gefährlichkeit verloren und harmlosen Charakter angenommen.

Für jede einzelne Infektionskrankheit ist die Art der Immunität von Natur gegeben. Es bestehen hier gleichsam gesetzmäßige Beziehungen. Auch die verschiedenen Tierarten zeigen ein ganz übereinstimmendes Verhalten und reagieren auf die gleiche Infektionskrankheit durchweg mit der nämlichen Im-

munitätsform. Ob nach einer Spontanerkrankung bzw. nach der gewöhnlichen Art der Schutzimpfung Giftfestigkeit oder Infektionsfestigkeit zustande kommt, ist somit nicht vom Zufall abhängig, sondern in dem Wesen der betreffenden Infektion begründet. Die Diphtherieimmunität charakterisiert sich stets als giffester Zustand, ebenso die Tetanusimmunität, während Typhus- und Choleraimmunität die bekanntesten Beispiele der Infektionsfestigkeit darstellen. Wir sind im allgemeinen auch nicht imstande, durch das Experiment hieran willkürliche Änderungen vorzunehmen und statt der Giftfestigkeit etwa Infektionsfestigkeit oder umgekehrt statt Infektionsfestigkeit Giftschutz zu erzeugen. Gleichgültig, ob wir einem Meerschweinchen Diphtherietoxin oder lebende Diphtheriebacillen injizieren, erhalten wir stets eine antitoxische Immunität, und ebenso führt die Behandlung der Tiere mit Cholerabakterien oder giftigem Choleraprotein ohne Unterschied zu einer gleichartigen — in diesem Falle antibakteriellen — Immunität. Erst neuerdings hat man die Möglichkeit kennen gelernt, durch die Verwendung geeigneten Impfmateri als auf die Entwicklung der Immunität nach der einen oder anderen Richtung hin einen bestimmenden Einfluß auszuüben. Freilich handelt es sich hier zunächst noch um vereinzelte, erst bei einigen wenigen Infektionen gesammelte Erfahrungen, die aber immerhin der experimentellen Forschung neue Ausichten zu eröffnen scheinen. Schon früher hatte Wassermann²⁾ gezeigt, daß die gegen den *Bac. pyocyaneus* bei Ziegen experimentell geschaffene Immunität, je nach der Vorbehandlung, als Giftfestigkeit oder als Infektionsfestigkeit auftreten kann. Wurde nämlich zur Behandlung der Tiere das Bakteriengift benutzt, so entwickelte sich gleichzeitig antibakterielle und antitoxische, wurden dagegen lebende Kulturen verwendet, so entstand nur antibakterielle Immunität. Auch bei der Diphtherie ist es dem gleichen Forscher³⁾, sowie Lubowski⁴⁾, Lipstein⁵⁾, Schwoner⁶⁾ gelungen, durch Verwendung der Leiber der Diphtheriebacillen antibakterielle Immunwirkungen hervorzurufen, und bei der Gruppe der Cholera-, Typhus- und Ruhrbakterien konnten Kraus⁷⁾, Kraus u. Russ⁸⁾, Macfadyen⁹⁾, Besredka¹⁰⁾, Doerr¹¹⁾, Matthes u. Gottstein¹²⁾, Meyer u. Bergell¹³⁾ u. a. durch Behandlung der Tiere mit einem von ihnen aus Kulturen gewonnenen bzw. nach besonderem Verfahren hergestellten Toxin antitoxische Immunität an Stelle der gewöhnlichen antibakteriellen schaffen. Ältere Versuche von Metschnikoff¹⁴⁾ und Ransom¹⁵⁾, nach denen gleichfalls durch ein lösliches Cholera toxin antitoxische Immunität erzeugt worden sein sollte, waren in dieser Hinsicht nicht völlig einwandfrei und beweisend.

Die Art der Immunität gelangt in dem Charakter der spezifischen Schutzstoffe zum Ausdruck. Diese letzteren spiegeln den Zustand des Organismus insofern wieder, als bei der Giftfestigkeit antitoxische Substanzen, echte Antitoxine, bei der Infektionsfestigkeit dagegen antibakterielle Immunstoffe im Blute erscheinen. Die eben erwähnten Experimente, welche daraufhin zielen, den Charakter der Immunität absichtlich zu ändern und namentlich an Stelle der Infektionsfestigkeit und antibakteriellen Schutzstoffe einen Zustand von Giftfestigkeit und Antitoxine zu erzeugen, haben neben ihrer wissenschaftlichen auch eine hohe praktische Bedeutung. Die Giftfestigkeit darf nämlich im allgemeinen als die zuverlässigere Art der Immunität, das Antitoxin als die wirksamere Form spezifischer Schutzstoffe bezeichnet werden. Infolgedessen ist speziell für die Serumtherapie die Verwendung antitoxischer Immunsera erstrebenswert.

Literatur.

- 1) **Brieger, Kitasato u. Wassermann**, Zeitschr. f. Hygiene. 1892. XII.
- 2) **Wassermann**, Zeitschr. f. Hygiene. 1896. XXII.
- 3) — Deutsche med. Wochenschr. 1902.
- 4) **Lubowski**, Zeitschr. f. Hygiene. 1900. XXXV.
- 5) **Lipstein**, Deutsche med. Wochenschr. 1902.
- 6) **Schwoner**, Wiener klin. Wochenschr. 1902.
- 7) **Kraus u. v. Stenitzer**, Wiener klin. Wochenschr. 1907.
- 8) — u. **Russ**, Zentralbl. f. Bakt., Orig., 1907. XLV. H. 3 u. 4.
- 9) **Macfadyen**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. XLI u. LXII.
- 10) **Beszredka**, Annal. Pasteur. 1906.
- 11) **Kraus u. Doerr**, Zeitschr. f. Hygiene. 1906. LV.
- 12) **Matthes u. Gottstein**, Kongr. f. innere Medizin. Wiesbaden 1907.
- 13) **Meyer u. Bergell**, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 18.
- 14) **Metschnikoff, Roux u. Taurelli-Salimbeni**, Annal. Pasteur. 1895.
- 15) **Ransom**, Deutsche med. Wochenschr. 1895.

VI. Spezifische Schutzstoffe.

Die Schutzstoffe der antitoxischen Immunität, die Antitoxine, sind einheitlicher Natur. Sie richten ihre Wirksamkeit gegen das Infektionsgift, und, wenn auch die einzelnen Bakterienarten, wie wir wissen, eine Mehrheit von Giftstoffen im Körper zu erzeugen pflegen, so erwehrt sich ihrer der Organismus doch stets mit Hilfe eines Antitoxins. Anders liegen die Dinge bei den antibakteriellen Schutzstoffen, insofern, als wir hier eine Reihe verschiedenartiger und different wirksamer Immunsubstanzen kennen. Die bakterienfeindlichen Eigenschaften dieser Stoffe können in einer Auflösung, Abtötung oder eigenartigen Schädigung der Bakterien zum Ausdruck gelangen; sie werden daher als Bakteriolyse, Agglutinine, Präcipitine, Bakteriotropine (Opsonine) bezeichnet und streng voneinander geschieden.

Zum weiteren Verständnis der Immunitätsvorgänge wird es nötig sein, antitoxische und antibakterielle Wirkungen noch etwas eingehender zu betrachten.

A. Antitoxine.

Antitoxische Immunsera sind das Diphtherieserum, das Tetanusserum, das gegen den Bac. Botulinus, den Erreger der Wurstvergiftung, erzeugte Immunserum u. a. Doch sind auch die Antitoxine, die man gegen eine Reihe verschiedener Pflanzengifte und tierischer Gifte herstellen kann, in die gleiche Kategorie zu rechnen.

Pflanzengifte, wie das Ricin, Abrin, Croton, Robin und Pollentoxin, und tierische Gifte, wie Schlangengift, Aalgift, Krötengift, Spinnengift, stehen den Bakterientoxinen in ihrer physiologischen Wirkung außerordentlich nahe und gewähren wie diese die Möglichkeit der Immunisierung und Antitoxinerzeugung. (Vgl. S. 536.) Es ist eben die charakteristische Eigentümlichkeit echter Toxine, daß sie zur Entstehung von Antitoxinen Anlaß geben. Diese Eigenschaft kommt nur noch jenen, in älteren Toxinlösungen entstehenden Umwandlungsprodukten der Toxine, den Toxoiden, zu. Umgekehrt verdanken die Antitoxine auch stets echten Toxinen (bzw. Toxoiden) ihre Entstehung. Alle andersartigen Gifte ermangeln dagegen der antitoxinbildenden Fähigkeit. Im besonderen sind diejenigen Arten der Bakteriengifte

welche wir als intracelluläre oder Proteine bzw. Endotoxine bezeichnen, außerstande dem Blute antitoxische Wirkungen zu verleihen. Es tritt derartigen Produkten gegenüber unter Umständen eine Art von Giftgewöhnung ein, so daß Tiere nach längerer Vorbehandlung oft auch größere Mengen von Bakterienproteinen zu ertragen vermögen. Doch besteht die entscheidende Differenz zwischen diesem Zustand und dem einer echten Immunität eben darin, daß die Giftgewöhnung ohne spezifisch antitoxische Blutveränderungen verläuft. Es spielen hier offenbar ganz ähnliche Faktoren eine Rolle, wie bei der Gewöhnung an giftige Alkaloide und Narkotica, z. B. Morphium, Nikotin u. a. Im Gegensatz zu den Toxinen, deren Giftwirkung durch eine Bindung an gewisse Zellbezirke bedingt ist und damit erst eine Antitoxinbildung veranlaßt, handelt es sich bei den Alkaloiden wahrscheinlich nur um eine bloße Ablagerung und Verteilung im Organismus, wie sie nach den Gesetzen fester Lösung oder lockerer Salzbildung zu erfolgen pfllegt. Das gleiche gilt jedenfalls auch von allen übrigen chemisch gut definierten Giften.

Über die Natur der Antitoxine sind unsere Kenntnisse noch sehr bescheidene. Die Antitoxine sind, wie übrigens auch alle anderen Antikörper, bisher lediglich an ihrer Wirkung erkennbar. Sie vermögen den Organismus, von dem sie erzeugt werden, und ebenso denjenigen, dem sie von außen künstlich zugeführt werden, gegen die Giftwirkung der Bakterien und gegen die erwähnten pflanzlichen und tierischen Toxine zu schützen, wobei sich diese Wirkung nach allgemeiner Erfahrung stets als eine streng spezifische erweist. Das Diphtherieantitoxin wirkt nur gegen Diphtheriegift, das Tetanusantitoxin nur gegen Tetanustoxin, das Antiricin nur gegen Ricin, das Pollantin nur gegen Pollentoxin usw.

Sonst ist uns über die Eigenschaften und den chemischen Bau der Antitoxine wenig bekannt. Nach seinem spezifischen Gewicht, seiner Gefrierpunktniedrigung, seiner Leitfähigkeit für den elektrischen Strom und seinem Brechungsindex unterscheidet sich das antitoxische Serum im allgemeinen nicht von dem normalen Serum der gleichen Tierart. Gewisse spezifische Differenzen, welche man in dieser Hinsicht gelegentlich gefunden zu haben glaubt, wie z. B. bei dem Diphtherieserum (v. Szontagh u. Wellmann¹⁾, Butjagin²⁾) lassen sich wohl auch in anderer Weise erklären, können möglicherweise einfach mit dem Ernährungszustande des betreffenden Tieres zusammenhängen und sind vor allen Dingen zu wenig konstant, um ohne weiteres mit dem eigentlichen Vorgange der Immunkörperbildung in Beziehung gebracht zu werden.

Die Antitoxine verhalten sich gegenüber schädigenden Einflüssen im großen und ganzen ziemlich resistent. Durch Erhitzen auf 70—80 Grad werden sie nur wenig angegriffen; die Einwirkung des Sonnenlichtes, der Trocknung und der Fäulnis zerstört die Antitoxine nicht und scheint sogar kaum eine nennenswerte Schädigung hervorzurufen. Selbst solche Sera, die durch Fäulnisbakterien oder Schimmelpilze stark verunreinigt sind, können bisweilen ihren antitoxischen Wert noch lange Zeit voll und unverändert bewahren. In getrocknetem Zustande, gegen Luft und Licht geschützt, in Glasröhrchen eingeschmolzen, besitzen antitoxische Sera eine nahezu unbegrenzte Haltbarkeit. Nur einige wenige Arten, wie z. B. das Schlangengiftantitoxin, sind empfindlicher.

Eine chemische Reindarstellung der Antitoxine ist von vielen Seiten angelaucht. Krehl-Marchand, Handbuch der allg. Pathologie. Bd. I.

gestrebt worden, aber bisher vergeblich. Durch verschiedene Fällungsmittel, durch Aussalzen mit Ammoniumsulfat und zahlreiche andere Mittel ist es zwar möglich, die antitoxische Substanz aus dem Serum in konzentrierter Form zu gewinnen, doch ist es noch nicht geglückt, sie von den anhaftenden Eiweißstoffen zu befreien. Die Antitoxine scheinen namentlich in engerer Beziehung zu den Globulinen des Serums zu stehen, wie durch Seng³⁾ wohl zuerst mit Sicherheit dargetan wurde, und zwar zu den löslichen Globulinen, den Pseudoglobulinen oder auch zu den Euglobulinen. Welche Kategorie der Globuline vorwiegend das Antitoxin enthält, soll nach den Feststellungen von Pick⁴⁾ wesentlich von der Tierart abhängig sein. Von einigen Seiten wurde in dem antitoxischen Serum eine Zunahme des Gesamtglobulins auf Kosten des Albumins konstatiert (Joachim⁵⁾, Moll⁶⁾). Die Frage, ob wir es bei den Antitoxinen mit Eiweißstoffen zu tun haben, ist noch nicht in bestimmter Weise zu beantworten. Die Eiweißreaktionen, welche die aus dem Serum künstlich dargestellten Antitoxinpräparate geben, können ebenso gut auf Rechnung der normalen Eiweißstoffe des Serums, mit denen die Antitoxine verbunden sind, gesetzt werden. Der Eiweißcharakter der Antitoxine wird zwar von mancher Seite angenommen, doch dürften hierfür sichere Beweise noch ausstehen; im besonderen ist darauf hinzuweisen, daß z. B. bei ihren Untersuchungen über die Konstitution des Diphtherieantitoxins Brieger u. Boer⁷⁾ ein Präparat darstellen konnten, welches bei hoher antitoxischer Wirksamkeit keine Eiweißreaktion mehr zeigte. Auch Pröscher^{7a)} gewann ein eiweißfreies Diphtherieantitoxin. (Vgl. ferner S. 478.)

Was die **Entstehung der Antitoxine** anbelangt, so werden dieselben jedenfalls innerhalb bestimmter Organe gebildet und von hier aus erst dem Blute zugeführt. Daß Milz und Knochenmark dabei beteiligt sind, ist nach den bei den antibakteriellen Schutzstoffen gemachten Beobachtungen wohl anzunehmen; für das Antiabrin konnte Römer⁸⁾ auch tatsächlich die Entstehung der Antitoxine in den genannten Organen durch den Nachweis wahrscheinlich machen, daß hier stets die reichsten Antitoxinmengen aufgefunden wurden. Metschnikoff⁹⁾ vertritt die Anschauung, daß die Leukocyten, und zwar die Makrophagen, die eigentlichen Antitoxinbildner seien, doch können wir diese Zellen nach unseren heutigen Erfahrungen zum mindesten nicht als die ausschließliche Quelle der antitoxischen Immunstoffe ansprechen. Die Verhältnisse liegen offenbar so, daß die Antitoxine gewöhnlich, d. h. nach intravenöser oder auch subkutaner Toxineinverleibung von bestimmten Organen, etwa Milz und Knochenmark, gebildet werden, daß aber auch andere Gewebe des Organismus imstande sind, im gegebenen Falle die Toxinwirkung mit Antitoxinproduktion zu beantworten. Beobachtungen über lokale Antitoxinentstehung sind in diesem Zusammenhange sehr interessant und beweisend (Römer, v. Dungern¹⁰⁾).

Die Frage, worauf in letzter Linie die Entstehung der Antitoxine zurückzuführen ist, und wie es kommt, daß der Organismus nach Aufnahme von Toxinen spezifische Antitoxine zu liefern vermag, hat lange Zeit den Gegenstand lebhaften wissenschaftlichen Meinungsaustausches gebildet. Es waren namentlich zwei Ansichten, die schroff und unvermittelt einander gegenüberstanden, indem die einen den bakteriellen Ursprung der Antitoxine vertraten, während von anderer Seite die Antitoxine als reine Reaktionsprodukte des Organismus und Abkömmlinge normaler Körperzellen angesprochen wurden. Als Vertreter der ersten Richtung hat ganz besonders

Buchner¹¹⁾ immer wieder betont, daß der spezifische Charakter der Antitoxine nur dann zu erklären sei, wenn man sie als Abkömmlinge der Toxine betrachte. Von vornherein besitze der Organismus keine spezifischen Stoffe; das Spezifische werde erst von außen mit den Bakterien hineingetragen. Nach der Ansicht Buchners sollte es eben vom Standpunkt des Physiologen einfach undenkbar sein, daß der Körper die Fähigkeit hätte, auf einen bestimmten Reiz hin, aus sich heraus ganz bestimmte spezifisch wirksame Stoffe zu produzieren. Im Hinblick auf die große Zahl der Bakterien und Bakteriengifte müßte man überdies ja annehmen, daß der Körper imstande sei, eine geradezu unübersehbare Menge verschiedener spezifischer Substanzen zu bilden. Buchner vertrat daher mit Entschiedenheit die Überzeugung, daß die Antitoxine — wie übrigens auch andere Arten von Antikörpern — direkt durch Umwandlung aus den Toxinen bzw. aus den bakteriellen Stoffen hervorgingen, und bezeichnete sie geradezu als „entgiftete Toxine“. Bis zu einem gewissen Grade stehen auch Gruber¹²⁾ und Metschnikoff¹³⁾ heute noch auf einem Standpunkt, der sich den Buchnerschen Anschauungen nähert und jedenfalls die Antikörper nicht einfach als Reaktionsprodukte des infizierten Organismus aufgefaßt wissen will.

Auch die verhältnismäßig starke Resistenz der Immunstoffe war für Buchner ein Hinweis auf ihren bakteriellen Ursprung. Nur in den Bakteriengiften (Proteinen) glaubte er Substanzen von ähnlicher Widerstandsfähigkeit zu erkennen.

Unter dem Einfluß dieser Anschauungen hat man sich vielfach bemüht, außerhalb des Körpers Antitoxine künstlich zu erzeugen, ist jedoch nicht zum Ziele gelangt. Man versuchte auf alle mögliche Weise, namentlich durch elektrolytische Behandlung, aus Bakterienkulturen Antitoxine zu gewinnen, d. h. die Gifte in die hypothetische Antitoxinmodifikation überzuführen. Tatsächlich wollte man so auch ein künstliches Antitoxin dargestellt haben (Smirnow¹⁴⁾, Krüger¹⁵⁾ u. a.). Indessen handelte es sich bei diesen, wie auch manchen ähnlichen Produkten um nichts weiter als um abgeschwächte Bakterienkulturen, mit deren Hilfe man natürlich aktiv zu immunisieren, aber keine passive Immunität zu verleihen, geschweige denn zu heilen vermochte.

Im Gegensatz zu den eben entwickelten Anschauungen hat Ehrlich¹⁶⁾, ebenso wie Behring¹⁷⁾, von Anfang an die Ansicht vertreten, daß die Antitoxine als Produkt einer spezifischen Reaktion von den Körperzellen abgeschieden werden und normale Bestandteile dieser letzteren seien. Hierfür spricht zunächst eben gerade das Mißlingen aller Experimente, welche außerhalb des Tierkörpers eine Antitoxingewinnung erstrebten, und die Tatsache, daß einzig und allein der lebende Organismus imstande ist, Stoffe von der Art der Antitoxine hervorzubringen. Mit der Annahme einer Abstammung der Antitoxine von den Toxinen ist aber weiterhin das Mißverhältnis kaum zu vereinen, das zwischen der Menge des eingeführten Toxins und der von dem Körper produzierten Antitoxinmenge besteht. So fand Knorr¹⁸⁾ z. B., daß ein Pferd nach der Injektion von Tetanustoxin ein Antitoxinquantum zu bilden vermag, welches das 100000fache der verwendeten Giftdosis neutralisiert; bezüglich antibakterieller Immunstoffe sind zuerst durch Kolle¹⁹⁾, dann durch Friedberger²⁰⁾ u. v. a. bei Typhus und Cholera ähnliche Verhältnisse ermittelt worden. Weiterhin wäre, wie Wassermann²¹⁾ hervorhebt, unter der Voraussetzung der Toxinabstammung der Antitoxine, der tiefgreifende Unterschied, welcher zwischen aktiver und passiver Immunität besteht, kaum recht zu erklären. Wäre das

Antitoxin ein modifiziertes Toxin, so könnte es in bezug auf das Verbleiben des Antitoxins im Körper keinen Unterschied ausmachen, ob das Antitoxin dem eigenen oder einem fremden Organismus entstammt. In Wirklichkeit besteht aber in dieser Hinsicht eine sehr ausgesprochene Differenz. Endlich sprechen auch ganz bestimmte experimentelle Feststellungen durchaus zu Gunsten der Ehrlichschen Hypothese. Wie Roux u. Vaillard²²⁾ zeigten, ist man nämlich imstande, einem gegen Tetanus immunisierten Tiere durch wiederholte Aderlässe fast die gesamte Menge seines Blutes zu entziehen, wobei das sich neu regenerierende Blut fast immer dieselbe antitoxische Höhe wie vorher besitzt, und zwar ohne daß inzwischen eine neue Toxininjektion ausgeführt wird. Das gleiche Verhalten stellten Salomonsen u. Madsen²³⁾ bei diphtherieimmunisierten Pferden fest und konnten überdies dartun, daß sich der Antitoxingehalt im Blute eines derartigen Tieres durch Stoffe, welche die sekretorische Funktion der Körperzellen anregen, wie z. B. Pilokarpin, nicht unbeträchtlich erhöhen läßt. Alle diese Versuche enthalten offenbar einen klaren Hinweis darauf, daß die Antitoxinerzeugung sich unabhängig von den einverleibten Toxinmengen im Organismus vollzieht, zu den letzteren jedenfalls in keinem direkten quantitativen Verhältnis steht und sich gewissermaßen als ein Vorgang innerer Sekretion charakterisiert.

Die genauere Erforschung der **Wirkungsweise der Antitoxine** nahm ihren Ausgang von der Beobachtung, daß Mischungen von Toxin und Antitoxin im Reagenzglas so hergestellt werden können, daß das Gemisch auf empfängliche Tiere ohne jede Wirkung bleibt. Die nächstliegende Annahme, daß das Antitoxin bei der Berührung mit dem Toxin dieses letztere zerstört und etwa die Rolle eines toxinverdauenden Fermentes spielt, hat sich sehr bald als unzutreffend herausgestellt. So fand Buchner²⁴⁾, daß Mischungen von Tetanusgift und Tetanusantitoxin, die bei Mäusen völlig unwirksam waren, bei Meerschweinchen noch tetanische Erscheinungen hervorriefen. Das feinere Reagens des Meerschweinchenkörpers war also imstande, geringe Giftmengen manifest werden zu lassen, die bei Mäusen wirkungslos blieben. In ähnlicher Weise gelang es Roux u. Vaillard²⁵⁾, in anscheinend indifferenten Toxin-Antitoxinmischungen freies Gift dadurch nachzuweisen, daß sie die Mischungen auf Meerschweinchen verimpften, denen außerdem noch andere Bakterien oder bakterielle Produkte injiziert worden waren. Endlich zeigte Calmette²⁶⁾ für das Schlangengift, Wassermann²⁷⁾ für das Gift des *Bac. pyocyaneus*, daß aus neutralen Mischungen von Toxin und Antitoxin durch Erhitzen auf 80—100° das spezifische Toxin wieder freigemacht werden kann, da das Gift diesen Eingriff übersteht, das Antitoxin aber durch Hitze zerstört wird.

Die Hypothese der Giftzerstörung konnte nach alledem nicht mehr aufrecht erhalten werden. An ihre Stelle traten andere Erklärungsversuche.

Während Ehrlich und seine Anhänger nach wie vor das Wesen des Vorganges in einer direkten Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin erblickten, wobei das Toxin zwar nicht zerstört werden, aber in eine chemische Bindung zu dem Antitoxin treten sollte, wurden von anderer Seite unmittelbare Beziehungen zwischen jenen beiden Stoffen überhaupt geleugnet. Namentlich vertrat Buchner diese letztere Anschauung, der sich bis zu einem gewissen Grade auch Roux und andere Forscher anschlossen, indem er sich vorstellte, daß Toxin und Antitoxin stets getrennt blieben, und nun jeder

Stoff für sich allein auf die Körperzellen einwirkte. Das Toxin sollte dabei einen deletären, das Antitoxin einen immunisierenden Einfluß auf die Zellen ausüben, die antagonistische Wirkung des Antitoxins also nur innerhalb des lebenden Organismus durch Vermittlung zelliger Elemente ermöglicht werden. Es wurde von ihm die Deutung antitoxischer Wirkungen im Sinne einer chemischen Bindung und Neutralisation des Toxins geleugnet und an deren Stelle gewissermaßen eine vitale Auffassung dieser Vorgänge gesetzt. Die vermittelnde Rolle der Körperzellen bei dem Zustandekommen des schützenden Effektes sollte nach der Buchnerschen Theorie eben nicht nur bei getrennter Injektion von Toxin und Antitoxin in Kraft treten, sondern genau in der gleichen Weise auch bei Verwendung fertiger, neutralisierter Toxin-Antitoxinmischungen. In den letzteren seien die beiden Komponenten unverändert und frei nebeneinander vorhanden. Die früher erwähnten Experimente von Buchner, Roux u. Vaillard, Calmette und Wassermann wurden zur Begründung dieser ganzen Lehre von der indirekten Antitoxinwirkung herangezogen.

Wir können heute die eben entwickelten Anschauungen nicht mehr teilen. Schon die Tatsache, daß eine vorhergehende Antitoxininjektion weit schlechteres leistet als die gleichzeitige Einspritzung in Gestalt fertiger Antitoxin-Toxinmischungen, widerspricht der Buchnerschen Auffassung. Sollte wirklich erst die Körperzelle den entgiftenden Effekt vermitteln, so müßte gerade das Antitoxin um so energischer in Kraft treten können, je früher es injiziert wird. In Wirklichkeit liegen die Verhältnisse aber eher umgekehrt. Die vitalistische Auslegung der antitoxischen Wirkung wird jedoch auch sonst durch eine Reihe von experimentellen Beobachtungen widerlegt, welche klar darauf hindeuten und man darf sagen einwandfrei beweisen, daß Antitoxin und Toxin in unmittelbare Verbindung miteinander treten. Die ersten einschlägigen Versuche dieser Art wurden von Ehrlich²⁸⁾ angestellt und bezogen sich auf das Ricin und dessen spezifisches Antiserum. Es zeigte sich, daß die eigentümlich zusammenballende Wirkung, welche das Ricin im Reagenzglas auf rote Blutkörperchen ausübt, durch den Zusatz des spezifischen Antiricins aufgehoben werden kann. Diese Reaktion, welche genau dieselben quantitativen Verhältnisse erkennen läßt, wie sie im Tierkörper zwischen dem Ricin und Antiricin bestehen, verläuft also außerhalb des Organismus und schließt somit ohne weiteres die Mitwirkung vitaler Vorgänge aus. Sie kann nur durch direkte Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin erklärt werden. Dieser fundamentale Reagenzglasversuch, der zum ersten Male die unmittelbare Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin klar demonstrierte, ist seitdem bei einer Reihe der verschiedensten Gifte und Gegengifte wiederholt und bestätigt worden. So fand Kossel²⁹⁾, daß die hämolytische Wirkung des Aalserums durch Zusatz des spezifischen Antiserums im Reagenzglas prompt aufgehoben wird; ähnliche Verhältnisse fanden Stephens u. Myers³⁰⁾ bei dem Kobragift, Neisser u. Wechsberg³¹⁾ bei dem Staphylotoxin, Ehrlich³²⁾ bei dem Tetanolysin. Auch alle andersartigen Immunstoffe, wie die Bakteriolyse, Hämolyse, Agglutinine, Präzipitine, geben in vitro ihre spezifische Wirkung zu erkennen; bei manchen von ihnen ist der Reagenzglasversuch, unter Ausschaltung des Tierkörpers, sogar die einzige Art, wie man den Nachweis ihrer spezifischen Leistungen erbringen kann.

Die direkte Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin muß demnach heute als Tatsache anerkannt werden. Es spricht aber

ferner alles dafür, daß wir mit Ehrlich hierbei den Vorgang einer chemischen Bindung anzunehmen haben, indem Gift und Gegengift eine Art Doppelverbindung eingehen und, ähnlich wie Säure und Alkali ein neutrales Salz ergeben, sich zu einem für die Körperzellen indifferenten Stoff vereinigen.

Die vorher erwähnten Versuche, in denen man durch Toxin-Antitoxinmischungen bei besonders empfänglichen oder geschwächten Tieren noch Vergiftungserscheinungen auszulösen vermag, beruhen, wie Ehrlich betont, eben einfach auf einer ungenügenden Neutralisierung des Toxins, sind also Äußerungen eines Überschusses von freiem, nicht gebundenem Toxin. Aber auch durch völlig ausgeglichene Mischungen kann unter Umständen noch ein toxischer Effekt hervorgerufen werden, wenn man dieselben schon kurz nach der Herstellung zur Injektion verwendet. Es ist eine sehr bemerkenswerte Tatsache und spricht durchaus für die Annahme einer chemischen Bindung, daß es erst einiger Zeit bedarf, bis das Gift durch das spezifische Antitoxin völlig neutralisiert wird und nicht mehr für sich allein nachgewiesen werden kann. Die Versuche von Martin u. Cherry³³⁾ haben in dieser Hinsicht interessante Aufschlüsse gegeben. Sie brachten Schlangengift mit dem spezifischen Antitoxin in entsprechenden Mengen zusammen und filterten die Mischungen unter hohem Drucke verschieden lange Zeit. Das Toxin vermag durch die filterierende Membran hindurchzugehen, das Antitoxin aber nicht. Waren beide Substanzen nur kurze Zeit miteinander in Berührung gewesen, so zeigte das Filtrat eine außerordentliche Giftigkeit; diese nahm mit der Dauer des Kontaktes immer mehr ab und war nach etwa einer halben Stunde ganz verschwunden. Solange also das Gift in der Mischung noch frei vorhanden war, konnte es in dem Filtrat nachgewiesen werden, da das Antitoxin von dem Filter zurückgehalten wird. In dem Grade jedoch, in dem das Toxin von dem Antitoxin gebunden wurde, nahm die Giftigkeit des Filtrates ab, und bei vollständiger Vereinigung mit dem Antitoxin konnte kein freies Gift mehr in das Filtrat übergehen. Noch ein anderer Versuch der beiden Autoren beweist das gleiche. Das Schlangengift ist ziemlich resistenter Natur, wogegen das Antitoxin durch Erhitzen auf 80° zerstört wird. Wurden nun Mischungen von Toxin und Antitoxin verschieden lange Zeit nach der Herstellung erhitzt, so ließ sich bis zu einem bestimmten Augenblick (15 Minuten) das Gift wieder in Freiheit setzen, und zwar in einer immer geringer werdenden Menge, dann aber nicht mehr. Auch dieses Experiment illustriert also auf das deutlichste den langsam fortschreitenden Prozeß der Toxin-Antitoxinvereinigung. Die Verhältnisse der chemischen Bindung und ihres zeitlichen Verlaufs werden aber auch durch Befunde deutlich gemacht, wie sie z. B. Römer⁸⁾ und Wassermann u. Bruck³⁴⁾ im Tierexperiment erheben konnten. Römer stellte seine Versuche mit dem Abrin und Antiabrin an und fand, daß fertige Mischungen beider Stoffe bei Einträufelung in das Kaninchenauge keine Spur einer entzündlichen Reaktion hervorriefen. Wurde dagegen eine zur Neutralisierung im Reagenzglase völlig ausreichende Antitoxinmenge von dem Toxin getrennt auf die Conjunctiva gebracht, so trat eine heftige Entzündung auf. Wassermann u. Bruck konnten durch neutralisierte Toxin-Antitoxinmischungen bei Tetanus noch Giftwirkungen hervorrufen, wenn sie durch vorherige Einspritzung von Adrenalin die Resorptionsverhältnisse im Organismus änderten. Das den Blut- und Lymphbahnen folgende und daher in diesem Falle schwer aufsaugbare Antitoxin wurde nicht resorbiert, während die dem Toxin als Resorptions-

bahn dienenden peripheren Nerven ungehindert das aufgenommene Gift dem Zentralnervensystem zuführen konnten. Der Versuch glückte jedoch nur dann, wenn die Mischungen frisch bereitet waren oder höchstens kurze Zeit im Reagenzglas gestanden hatten. Hatte das Antitoxin *in vitro* schon etwas länger auf das Toxin eingewirkt, ca. 1—2 Stunden, so gelang das Experiment nicht mehr, d. h. trotz Adrenalineinspritzung trat keine Tetanuswirkung auf.

Alle diese und manche anderen Versuche lehren also, daß zu einer gewissen Zeit Toxin und Antitoxin in ausgeglichenen Mischungen noch freinebeneinander, bzw. in einer Art lockerer Bindung existieren und daher anfänglich verhältnismäßig leicht wieder getrennt werden können. Erst später geht dieser Zustand in den einer festen Bindung über. Weder durch Hitze noch durch sonstige physikalische oder chemische Eingriffe, noch durch Vermittelung des Tierkörpers läßt sich alsdann Toxin oder Antitoxin in Freiheit setzen. Die Verbindung ist eine so feste geworden, daß eine Sprengung gewöhnlich nicht mehr möglich ist. Wenigstens gilt dies im allgemeinen. Für das Kobrahämolyisin, den hämolytischen Anteil des Kobragiftes, berichtet Morgenroth³⁵⁾, daß es ihm gelungen sei, durch Behandlung mit Salzsäure die feste, durch andere Mittel nicht mehr trennbare Toxin-Antitoxinverbindung zu lösen und hieraus durch Erhitzen das hitzebeständige Toxin quantitativ wiederzugewinnen. Neuerdings konnte auch Doerr³⁶⁾ bei Ruhr aus Toxin-Antitoxinmischungen die beiden Komponenten befreien.

In diesem Zusammenhange sei auch der paradoxen Erscheinung gedacht, daß geringere Mengen einer neutralisierten Toxin-Antitoxinmischung nach Verdünnung mit Wasser oft bei Tieren giftiger wirken als stärkere Konzentrationen. Für das Tetanusgift (v. Behring³⁷⁾), das Botulismusgift (Madsen³⁸⁾) und für das Kreuzspinnengift (Otto u. Sachs³⁹⁾) liegen solche Beobachtungen vor. Nach der sorgfältigen Analyse dieses Phänomens durch Otto u. Sachs gelingt der Versuch nur dann, wenn Toxin und Antitoxin erst kurze Zeit (3 Stunden) miteinander in Berührung gebracht waren, versagt aber, sobald die Bindungsdauer eine ausreichend lange (24 Stunden) gewesen ist. Es handelt sich dabei offenbar um eine Art von hydrolytischer Dissoziation, welche durch Verdünnen der neutralisierten Mischung die beiden Komponenten, Toxin und Antitoxin, zum Teil wieder in Freiheit setzt, damit auch eine Giftwirkung ermöglicht, aber nur so lange stattfinden kann, als die Bindung der beiden Körper eben noch eine lockere ist.

Das Zustandekommen der Verbindung von Toxin und Antitoxin wird wesentlich durch Wärme und durch die Konzentration der Lösungen unterstützt: Bei 37 Grad tritt die Bindung rascher ein als bei 20 Grad; die Entgiftung des Toxins erfolgt in konzentrierten Lösungen schneller als in verdünnter Lösung (Ehrlich⁴¹⁾, Knorr⁴²⁾). Es entspricht dieses Verhalten, wie auch von Ehrlich stets hervorgehoben worden, vollkommen dem der meisten chemischen Reaktionen. Arrhenius u. Madsen⁴⁰⁾ konnten sogar die überraschend große Wärmeentwicklung bestimmen, welche bei der Verbindung von Toxin und Antitoxin entsteht, und fanden, daß sie etwa die Hälfte der Wärmemenge beträgt, welche bei der Neutralisation einer starken Säure durch eine starke Base frei wird.

Endlich und nicht zum mindesten entspricht das für Toxin-Antitoxinverbindungen festgestellte „Gesetz der Multipla“ den Voraussetzungen einer chemischen Reaktion. Die Vereinigung von Antitoxin und Toxin vollzieht sich unter streng quantitativen und genau meßbaren Verhältnissen. Wird

eine Gifteinheit durch eine bestimmte Antitoxinmenge neutralisiert, so wird auch das 10- oder 100fache Giftquantum durch ein entsprechendes Multiplum des Antitoxins glatt gebunden. Gerade diese wichtige Tatsache war es, welche für Ehrlich die Grundlage seiner bedeutsamen Untersuchungen über das Wesen der Antitoxinwirkung abgab und zugleich seinen scharfsinnigen und exakten Methoden der Giftanalyse den Weg zeigte. Wenn man heute imstande ist, ein Immunserum nach seinem Antitoxingehalt oder eine Giftlösung nach Menge und Art der in ihr enthaltenen Toxine mit einer ganz außerordentlichen Genauigkeit zu bewerten, so beruht dies auf den einfachen, direkt zahlenmäßig festzustellenden Bindungsverhältnissen zwischen Antitoxin und Toxin. Obwohl der Nachweis vollkommener oder aber ungenügender Neutralisation einer bestimmten Toxinmenge in vielen Fällen, z. B. bei dem Diphtherie- und Tetanusserum, immer nur unter Zuhilfenahme des Tierexperiments erbracht werden kann, ist die Genauigkeit, mit welcher derartige Bindungsversuche arbeiten, im Hinblick auf den schwankenden Faktor, der in Gestalt des lebenden Organismus eingeschaltet wird, eine geradezu staunenswerte. Weitere Einzelheiten dieser Reaktion, sowie die Methoden der Austitrierung antitoxischer Sera sollen an späterer Stelle noch besprochen werden.

Ehrlichs Seitenkettentheorie.

Die zahlreichen Einzelbeobachtungen über Ursprung, Wesen und Wirkungsweise der Antitoxine einem einheitlichen System eingefügt und im Einklang mit allgemeinen chemisch-biologischen Vorstellungen unserem Verständnis näher geführt zu haben, ist das große Verdienst Ehrlichs. Nur durch die Betrachtung der Toxin-Antitoxinwirkung unter dem Gesichtspunkt, einfacher chemischer Reaktionen war hierzu die Möglichkeit gegeben. Im besonderen wurde Ehrlich durch die bei dem Studium und der Wertbestimmung des Diphtherieantitoxins gesammelten Erfahrungen und die hieraus für ihn sich ergebenden Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin zuerst auf den Grundgedanken seiner neuen Lehre geführt, die unter dem Namen der „**Seitenkettentheorie**“ heute allgemein bekannt ist und auf die gesamte Immunitätsforschung der letzten Jahre einen äußerst befruchtenden Einfluß ausgeübt hat.

Die Ehrlichsche Theorie⁴³⁾ geht von einer ganz bestimmten Vorstellung über Konstitution und Wirkungsweise der Toxine aus. Jedes Toxin besteht hiernach aus zwei different wirksamen Atomgruppen, von denen die eine die Bindung des Toxins an die Körperzellen vermittelt und als haptophore Gruppe bezeichnet wird, während die zweite Gruppe, die toxophore, die Trägerin der eigentlichen Giftwirkung ist. Erst die Bindung des Toxins mittels seiner haptophoren Gruppe an bestimmte Körperzellen läßt also eine Giftwirkung in die Erscheinung treten. Diese Bindung kommt dadurch zustande, daß zwischen dem Toxin und eben jenen Zellen ganz spezifische Beziehungen bestehen, derart, daß die haptophore Gruppe des Toxins entsprechende Atomgruppen in den Körperzellen vorfindet. Die Deutung der Toxinwirkung im Sinne einer spezifischen Atomgruppierung steht im Einklang mit der stereochemischen Vorstellungsweise, welche Emil Fischer für die Erklärung der spezifischen Einwirkung der Fermente auf ihre Substrate heran-

gezogen und hierbei durch den bekannten Vergleich von Schlüssel und Schloß zu prägnantem Ausdruck gebracht hat. Da die feste Bindung des Toxins an die Körperzellen sich nur allmählich vollzieht, und somit der Einfluß der toxophoren Gruppe sich erst nach einiger Zeit bemerkbar machen kann, so wäre auch das für die Wirkung der Toxine meist charakteristische Inkubationsstadium vom Standpunkte der Ehrlichschen Lehre sehr wohl zu verstehen. Indessen sei ausdrücklich bemerkt, daß hiermit das Phänomen der Inkubation keineswegs in allgemein gültiger und erschöpfender Weise erklärt werden soll. Langsame Resorption bzw. erschwerte Diffusion der Toxine spielt bei der verzögerten Giftwirkung offenbar eine sehr wichtige Rolle. Andererseits aber hat man neuerdings doch auch Toxine kennen gelernt, wie z. B. die Vibrionentoxine (Kraus⁴⁴), Schlangengifte usw., welche ziemlich rasch, zum Teil ganz akut, innerhalb weniger Minuten, zur Vergiftung und zum Tode führen.

Die Konstitution der Körperzellen haben wir uns nach Ehrlich so vorzustellen, daß das Protoplasma sich aus einem „Leistungskern“ und aus mannigfachen „Seitenketten“ verschiedenster Art zusammensetzt. Die Bezeichnungen sollen also dem Bilde der Benzolchemie entsprechen. Der Leistungskern repräsentiert gewissermaßen den stabilen und wichtigsten Bestandteil der lebenden Zelle, während die Seitenketten, später von Ehrlich auch als „Rezeptoren“ bezeichnet, labilere Elemente darstellen, welche unter Umständen auch abgestoßen und regeneriert werden können. Anknüpfend an ältere, bei dem Studium über das Sauerstoffbedürfnis des Protoplasmas gewonnene Vorstellungen faßt Ehrlich den Rezeptorenapparat einer Zelle als eine Einrichtung auf, welche physiologischerweise Aufnahme, Assimilierung und Verbrauch der Nährstoffmoleküle vermittelt. Ebenso wie zu Substanzen der letzteren Art besitzen die Rezeptoren der Zelle nun aber auch zu gewissen Toxinen, und zwar zu deren haptophorer Gruppe streng spezifische Beziehungen. Eine Toxinwirkung kommt also dadurch zustande, daß die spezifisch bindende haptophore Gruppe des Toxins an den gleichartigen spezifischen Zellrezeptor verankert wird.

Sind eine größere Zahl von Seitenketten mit Toxinmolekülen besetzt, so bedeutet das für die Zelle natürlich einen Ausfall. Die toxinbeladenen Rezeptoren sind nunmehr physiologisch unwirksam geworden, und die Zelle sucht diesen Defekt auf dem Wege der Regeneration wieder zu decken. Diese Regeneration vollzieht sich sehr rasch und energisch, beschränkt sich aber nicht auf einen einfachen Ersatz der ausgefallenen Rezeptoren, sondern erfolgt in einer weit über das erforderliche Maß hinausgehenden Intensität. Es findet, in Übereinstimmung mit dem von Weigert bei einer Anzahl pathologisch-anatomischer Prozesse erkannten Gesetze, in diesem Falle eine Überregeneration statt, die so weit geht, daß die Zelle nicht mehr imstande ist, den Überschuß neugebildeter Seitenketten festzuhalten. Diese letzteren werden infolgedessen abgestoßen, gelangen in die Blutbahn und zirkulieren nun hier, von der Zelle gelöst, als freie Rezeptoren. Da sie natürlich mit der gleichen spezifischen Bindungsfähigkeit für das Toxin begabt sind, wie die ursprünglich an der Zelle haftenden Seitenketten, ist es auf den ersten Blick klar, daß die im Blute kreisenden freien Rezeptoren die Fähigkeit besitzen müssen, Toxin, welches von neuem dem Körper zugeführt wird, an sich zu ziehen und zu verankern. Injiziert man also einem Tiere, das nach vorangegangener, nicht tödlicher Toxinvergiftung große Mengen von Rezeptoren in die Blutbahn abgestoßen hat, zum zweiten Male

das gleiche Toxin, so wird dieses bereits in der Blutbahn abgefangen, kann überhaupt nicht mehr an die Körperzellen herantreten und übt somit auch keine Giftwirkung mehr aus. Mit anderen Worten, die abgestoßenen, im Blute enthaltenen freien Rezeptoren dokumentieren sich als spezifische Antitoxine; und umgekehrt können wir sagen, die Antitoxine sind nichts weiter, als die ursprünglich an der Zelle haftenden, nach einer ersten Toxinvergiftung im Übermaß erzeugten und alsdann von der Zelle abgestoßenen, frei im Blute zirkulierenden Seitenketten. Die gleichen Atomgruppen, welche für den Körper eine Gefahr darstellen, solange sie mit der Zelle in Verbindung stehen, spielen somit eine heilsame und rettende Rolle, sobald sie sich von der Zelle trennen und in die Blutbahn übergehen. In dem ersteren Falle ziehen sie die Toxine direkt an die Zelle und gefährden deren lebenswichtige Protoplasmateile, den Leistungskern, in dem anderen Falle lenken sie die Toxine ab und machen sie unwirksam, indem sie sich an deren haptophore Gruppe anlagern. Ist die haptophore Gruppe einmal besetzt, so kann sie eben nicht mehr mit den spezifischen Rezeptoren der Körperzellen in Verbindung treten.

Die Seitenkettentheorie setzt in dem Organismus einen außerordentlichen Reichtum an Rezeptoren und eine große Vielgestaltigkeit derselben voraus. Nicht nur die echten Toxine und deren Derivate, die Toxoide, sondern auch alle sonstigen zur Antikörperbildung führenden Substanzen können, wie wir sehen werden, zwanglos dem eben besprochenen Schema eingefügt werden. Also auch die Bakteriolyse, Hämolyse, Agglutinine, Präcipitine usw. müssen wir als die durch den Akt der Immunisierung in Freiheit gesetzten spezifisch bindenden Atomgruppen bestimmter Zellen und Zellkomplexe betrachten.

Es ist natürlich nicht gesagt, daß jede einzelne Zelle nun mit Rezeptoren für alle in Betracht kommenden Stoffe versehen sein muß; zwar wird eine und dieselbe Zelle meist Rezeptoren für verschiedene Nährstoffe, Gifte, Bakterien und andere körperfremde Elemente besitzen, doch sind in der Regel zur Giftbindung und Antikörpererzeugung in jedem einzelnen Falle immer nur ganz bestimmte Zellen befähigt. Dies entspricht der pathologisch-anatomischen und klinischen Erfahrung, wonach sich die Giftwirkung eines Toxins in ganz charakteristischer Weise stets auch auf ganz bestimmte Gewebe und Organe erstreckt. Bei verschiedenen Tierarten können die Rezeptoren für ein und dasselbe Gift in verschiedener Weise angeordnet sein und brauchen sich hier durchaus nicht immer in den nämlichen Organen vorzufinden.

Daß die Regeneration und Abstoßung von Rezeptoren nicht nur als Folge aktiver Immunisierung stattfindet, sondern auch normalerweise in einem unbeeinflussten Organismus vor sich gehen kann, ist eine weitere Annahme der Seitenkettentheorie. Es ist bereits an früherer Stelle erwähnt worden, daß unter den natürlichen Schutzstoffen des Blutes auch antitoxische Substanzen bekannt sind. So hat man z. B. im normalen Menschen- und Pferdeserum Diphtherieantitoxin (Abel⁴⁵), Wassermann⁴⁶), Roux u. Martin⁴⁷), Cobbett⁴⁸) u. a.), in anderen normalen Serumarten ein Antitoxin gegen Staphylokokkengift (Neisser u. Wechsberg⁴⁹) usw. aufgefunden, Antikörper, deren Ursprung bei der eben erörterten Betrachtungsweise unschwer zu verstehen ist. Ähnlich, wie bei den Vorgängen der physiologischen Zellernährung ist es begreiflich, daß die mit spezifischer Affinität zu den Bakteriengiften ausgestatteten Zellrezeptoren schon bei dem natürlichen Stoffwechsel abgestoßen und somit in dem Blute normaler Individuen nachgewiesen werden können. Hiernach würden

die normalen Antitoxine, wie sie physiologischerweise im Körper völlig gesunder Individuen mitunter anzutreffen sind, mit den immunisatorisch erzeugten spezifischen Antitoxinen identisch sein, nur daß die letzteren in bedeutend gesteigertem Maße zur Entstehung und Ansammlung gelangen. Es sei freilich betont, daß diese Identität bisher noch keineswegs sichergestellt ist; wenn auch vieles dafür spricht, so wäre es doch gemäß den bei den antibakteriellen Immunstoffen gemachten Erfahrungen sehr wohl möglich, daß Normal- und Immunantitoxine auch qualitativ differente Substanzen darstellen. Im besonderen sei auf die wichtigen und interessanten Feststellungen von Kraus⁵⁰⁾, Kraus u. Doerr⁵¹⁾, Landsteiner u. Reich⁵²⁾, sowie P. Th. Müller⁵³⁾ hingewiesen, wonach Normal- und Immunantikörper, und zwar sowohl Antitoxine, wie auch andere Immunsbstanzen, nicht nur nach der Menge, sondern auch nach ihrer Wirkungsweise verschieden sind. Die durch Immunisierung erzeugten Antikörper lassen unabhängig von quantitativen Verhältnissen eine gesteigerte Reaktionsgeschwindigkeit bzw. eine vermehrte Bindungs- und Absorptionskraft erkennen.

Die Seitenkettentheorie sucht die vielfach rätselhaften Vorgänge bei der aktiven und passiven Immunisierung unserem Verständnis näher zu bringen. Sie gibt uns ein klares Anschauungsbild von der Wirkung der Gifte und von der Entstehung der spezifischen Schutzstoffe und hat der experimentellen Immunitätsforschung nicht nur die Möglichkeit einer bequemen Verständigung, sondern auch Anregung zu äußerst fördernden, erfolgreichen Untersuchungen gegeben. Ein großer Wert dieser Theorie dürfte namentlich darin liegen, daß sie die früher scheinbar unvereinbaren Gegensätze, die zwischen der Buchnerschen und der Ehrlichschen Auffassung von der Entstehungsweise der Antikörper bestanden, in höchst sinnreicher Weise überbrückt hat. Wir verstehen, weshalb Reaktionsprodukte der Körperzellen streng spezifische Wirkung auszuüben vermögen, ohne, wie Buchner glaubte, direkte Abkömmlinge des Bakterienprotoplasmas zu sein.

Der Grundstein, auf dem die Ehrlichsche Lehre ruht, ist die Annahme einer nach einfachen chemischen Gesetzen erfolgenden Bindung von Toxin und Antitoxin. Diese können wir nach früheren Ausführungen heute wohl als Tatsache anerkennen. Wie aber steht es mit weiteren Anhaltspunkten und Beweisen für die Richtigkeit der Seitenkettentheorie? Auf diese Frage soll zunächst im folgenden geantwortet werden.

Die Existenz einer besonderen spezifisch bindenden Atomgruppe neben der eigentlich giftigen in jedem Toxinmolekül darf durch das Ergebnis der von Ehrlich zuerst mit dem Diphtherieserum, später mit dem Tetanusserum und anderen Antitoxinen angestellten Bindungsversuche als erwiesen gelten. Die genauere Analyse der Toxine ergibt nämlich bei der direkten Prüfung, durch welche die Giftigkeit und tödliche Minimaldosis für empfängliche Tiere festgestellt wird, oft ganz andere Resultate, als bei der indirekten Prüfung, durch die man die zur Neutralisierung erforderliche Antitoxinmenge zu ermitteln sucht. Es läßt sich leicht konstatieren, daß in den Giftlösungen sowohl spontan, bei längerer Aufbewahrung, als auch unter dem Einflusse äußerer Schädigungen (Erhitzen usw.) eine Verminderung der Toxizität eintritt. Trotzdem wird dabei die spezifische Bindungsfähigkeit gegenüber dem Antitoxin nicht wesentlich herabgesetzt. Abgeschwächte und nur noch wenig wirksame Giftlösungen bedürfen unter Umständen zur völligen Neutralisierung des gleichen Antitoxinquantums, wie ein frisch gewonnenes hochgiftiges Toxin.

Es bleibt somit kaum eine andere Deutung, als daß die antitoxinbindende Kraft des Toxins unabhängig und also verschieden von den eigentlich toxischen Atomgruppen sein muß. Damit ist aber, entsprechend der Ehrlich'schen Lehre, die Existenz getrennter haptophorer und toxophorer Gruppen erwiesen, und dargetan, daß die toxophore Gruppe zugrunde gehen kann, bei Erhaltung der haptophoren (Toxoide). Zwar sind von Arrhenius u. Madsen⁵⁴⁾ die Voraussetzungen und Schlußfolgerungen der Ehrlich'schen Giftnalyse späterhin bekämpft worden, doch können diese Einwände, wie wir noch sehen werden, nicht als stichhaltig gelten.

Aber nicht nur *in vitro*, sondern auch innerhalb des Tierkörpers ist es möglich gewesen, die Wirkungen der haptophoren und der toxophoren Gruppe eines Toxins zu trennen. Durch eine äußerst sinnreiche Versuchsanordnung hat Morgenroth⁵⁵⁾ dies unter Benutzung des eigentümlichen Verhaltens des Frosches gegenüber dem Tetanustoxin zeigen können. Nach früheren Ermittlungen von Courmont u. Doyon⁵⁶⁾ erliegen Frösche nur bei höheren Temperaturen, und zwar von 20 Grad aufwärts, der Tetanusvergiftung, nicht aber in der Kälte. Morgenroth impfte nun Frösche, welche bei niedrigen Temperaturen gehalten wurden, mit Tetanustoxin, wobei die Tiere zunächst völlig gesund blieben. Er injizierte ihnen alsdann, nach gewisser Zeit, eine Menge von Tetanusantitoxin, die das verwendete Toxinquantum überreichlich hätte neutralisieren müssen. Brachte er die Frösche nun aber in die Wärme, so erkrankten alle Tiere mit tetanischen Erscheinungen. Hier bleibt also in der Tat nur die Erklärung, daß die bindende, haptophore Gruppe des Tetanustoxins bereits in der Kälte an die Körperzellen herangetreten und von diesen gebunden war und damit nicht mehr von dem nachträglich injizierten Antitoxin verankert und neutralisiert werden konnte; wäre die haptophore Toxingruppe noch frei gewesen, so hätte eben das Antitoxin das Auftreten des Tetanus verhindern müssen. Andererseits bestätigt dieser Versuch von neuem die Resultate von Courmont u. Doyon, wonach die toxophore Gruppe nicht in der Kälte, sondern erst bei höheren Temperaturen zur Wirkung gelangt. Die Versuche von Morgenroth, die noch in verschiedener Weise von ihm variiert worden sind, lassen also entschieden die Existenz einer bereits in der Kälte wirksamen haptophoren und einer erst bei höherer Temperatur in Kraft tretenden toxophoren Gruppe im Tetanustoxinmolekül klar erkennen. (Vgl. hierüber auch die Polemik zwischen Gruber, Gruber u. v. Pirquet und Ehrlich⁵⁷⁾).

Hiermit ist zugleich schon eine weitere wichtige Stütze der Ehrlich'schen Anschauungen gegeben. Denn, wenn die Lehren der Seitenkettentheorie zutreffend sein sollen, muß gezeigt werden, daß die Toxine nun auch innerhalb des Organismus von bestimmten Körperzellen gebunden werden. Eine ganze Reihe von Beobachtungen bestätigt dies in der Tat. Wir wissen längst durch die Untersuchungen zahlreicher Forscher (v. Behring⁵⁸⁾, Knorr⁵⁹⁾, Dönitz⁶⁰⁾, Kraus u. Lipschütz⁶¹⁾ u. v. a.), daß das einem Tiere injizierte Toxin außerordentlich rasch aus der Blutbahn verschwindet. Selbst bei direkter intravenöser Einspritzung ist oft schon nach wenigen Minuten keine Spur von Gift mehr in dem Blute nachweisbar. Wie indessen Wassermann⁶²⁾ mit Recht betont, ist das Verschwinden der Toxine aus dem Blutplasma noch kein Beweis dafür, daß das Gift nunmehr mit den Organzellen eine echte Bindung eingegangen ist. Auch durch einfache Ablagerung in den Organen könnte das Gift aus dem Blute entfernt werden. In dieser Hinsicht ist ein bekannter

Versuch von Metschnikoff⁶³⁾ sehr lehrreich. Wurden nämlich Skorpione mit großen Mengen von Tetanusgift behandelt, so erkrankten diese für Tetanus von Natur unempfindlichen Tiere nicht, und es ergab sich bei der weiteren Untersuchung, daß das Blut kein Toxin enthielt, wohl aber die Leber; in diesem Organ konnten noch nach Monaten größere Mengen von Tetanusgift nachgewiesen werden. Das Tetanusgift war also einfach in der Leber gewissermaßen mechanisch aufgespeichert worden. Ganz anders aber liegen die Verhältnisse, sobald bei empfänglichen Tieren das Gift von den Zellen der giftempfindlichen Organe richtig gebunden wird. Man kann alsdann, wie die Untersuchungen von Behring u. Ransom⁶⁴⁾ gezeigt haben, gerade in demjenigen Organ, das dem Gifte als Angriffspunkt dient, keine Spur von Toxin nachweisen. So findet man nach Behring u. Ransom bei tetanusinfizierten Tauben nach einiger Zeit alle Organe mit Ausnahme des Zentralnervensystems gifthaltig, obwohl von hier die Toxinwirkung mit allen histologischen und klinischen Folgeerscheinungen zweifellos ihren Ausgang nimmt (vgl. Goldscheider u. Flatau⁶⁵⁾). Das gebundene Toxin entzieht sich also dem Nachweis.

Daß giftempfindliche Körperzellen zugleich über die Fähigkeit der Giftbindung verfügen, ist aber vor allen Dingen durch ein Experiment von Wassermann u. Takaki⁶⁶⁾ demonstriert worden. Es gelang ihnen zu zeigen, daß normales Gehirn und Rückenmark tetanusempfindlicher Tierarten imstande ist, Tetanusgift zu binden. Wurden Emulsionen der genannten, fein zerriebenen Organe mit gewissen Mengen von Tetanusgift im Reagenzglas gemischt, so trat eine Entgiftung des Toxins ein, und die Aufschwemmungen erwiesen sich als völlig unwirksam. Die Wassermannschen Versuche sind nach ihrem tatsächlichen Ergebnis von den verschiedensten Seiten (Metschnikoff⁶⁷⁾, Marie⁶⁸⁾, Milchner⁶⁹⁾, Danysz⁷⁰⁾, Marx⁷¹⁾ u. v. a.) allgemein bestätigt, in ihrer Deutung aber von manchen Forschern angezweifelt worden. So wurde von Metschnikoff geltend gemacht, daß es sich möglicherweise nur um Absorptionerscheinungen handle, und daß die Unwirksamkeit der Mischungen einfach darauf beruhe, daß der Gehirnbrei innerhalb des lebenden Organismus die Leukocyten zur Vernichtung des noch frei vorhandenen Toxins veranlaßt. In ähnlichem Sinne äußerte sich Danysz, und auch Gruber⁷²⁾ hält den Einwand der einfachen Absorption gegenüber den Wassermannschen Experimenten für berechtigt. Daß trotzdem aber die Deutung der angeführten Versuche im Sinne einer echten Toxinbindung zu Recht besteht, ergibt sich mit großer Wahrscheinlichkeit aus einer Reihe weiterer Feststellungen. Die Entgiftung des Tetanustoxins wird nämlich nur durch die graue Substanz des Zentralnervensystems bewirkt, während die weiße Substanz diese Eigenschaft nicht besitzt (Dönitz⁷³⁾). Auch verliert gekochtes Gehirn seine giftbindende Kraft. Der Vorgang charakterisiert sich ferner als ein ganz spezifischer, da nur solche Gifte, welche wirklich echte Neurotoxine sind (Tetanusgift, Botulismusgift, Schlangengift), von der Substanz des Rückenmarks und Gehirns in vitro neutralisiert werden (Kempner u. Schepilewsky⁷⁴⁾, Flexner u. Noguchi⁷⁵⁾), und umgekehrt auch nur die empfänglichen Organe im Reagenzglasversuch giftbindende Kraft äußern. So ist z. B. bei Meerschweinchen, bei denen das Tetanusgift offenbar nur das Zentralnervensystem angreift, lediglich mit der Substanz von Rückenmark und Gehirn eine Entgiftung des Tetanustoxins zu erzielen, während bei Kaninchen auch andere Organe, die erfahrungsgemäß von dem Tetanustoxin beeinflußt werden, nämlich Leber und Milz, nach den Versuchen von Wassermann u. Takaki die gleiche Wirkung ausüben.

Ganz besonders beweisend sind aber endlich Experimente von Marx, aus denen unzweifelhaft hervorgeht, daß diejenige Substanz, welche in dem Zentralnervensystem bei den Reagenzglasversuchen das Tetanustoxin entgiftet, genau in der gleichen Weise wirkt wie das im Serum immunisierter Tiere enthaltene Antitoxin. Er konnte zeigen, daß Antitoxin und Gehirns substanz sich in ihrem Giftneutralisierungsvermögen gegenseitig ergänzen und summieren, und daß ungenügend neutralisierte Mischungen von Toxin und Gehirn durch Zusatz von Antitoxindosen, welche für sich allein gleichfalls unzureichend sind, genau ausgeglichen werden können. Er widerlegte damit zugleich einen von v. Behring⁷⁶⁾ und Kitashima⁷⁷⁾ in der angedeuteten Richtung erhobenen Einwand.

Sehr bemerkenswert sind die Ergebnisse, die Landsteiner u. Botteri⁷⁸⁾ bei Untersuchungen über die giftbindende Wirkung verschiedener Substanzen auf das Tetanustoxin erhielten. Sie fanden, daß eine Anzahl im tierischen Körper vorkommender lipoider Stoffe eine mehr oder minder ausgesprochene Affinität zu dem Tetanustoxin besitzt. Giftlösungen, die einige Zeit mit Cholesterin oder Lecithin in Berührung gebracht wurden, zeigten nach der Filtration eine Abnahme ihrer Toxizität. Eine noch erheblich stärkere giftbindende Wirkung äußerte Protagon. Die Verwandtschaft des Tetanustoxins zum Zentralnervensystem lebender Tiere würde somit durch die Beobachtungen von Landsteiner u. Botteri über die Lipoidaffinität des Giftes unserem Verständnis näher geführt werden. Auch die frühere Mitteilung von Kempner u. Schepilewsky, daß Lipoide das Botulismustoxin zu neutralisieren vermögen, steht hiermit im besten Einklang und läßt gleichfalls die große Bedeutung erkennen, welche der Lipoidaffinität des Toxins für sein Verhalten zu den tierischen Geweben zukommt. Mit anderen Worten, es ist sehr wohl möglich, daß die Bindung der auf das Zentralnervensystem wirkenden Gifte durch die hier vorhandenen lipoiden Substanzen veranlaßt wird.

Daß auch die Gehirns substanz des lebenden Tieres Toxin (Tetanusgift) zu binden vermag, ist durch Ransom⁷⁹⁾ und Blumenthal⁸⁰⁾ dargetan worden. Ebenso geht dies aus Beobachtungen von Dönitz⁸¹⁾, Roux u. Borrel⁸²⁾ u. a. wohl deutlich hervor. Dönitz fand, daß die zur Neutralisierung einer bestimmten Toxindosis bei gleichzeitiger Einspritzung ausreichende Antitoxinmenge bei nachträglicher Injektion unvollkommen wirkte. Wurden Kaninchen mit intravenösen Einspritzungen von Tetanustoxin behandelt und erhielten sie dann nach gewissen Zeiträumen das Antitoxin gleichfalls in die Blutbahn eingespritzt, so versagte die Schutzkraft des Antitoxins sehr bald, und schon nach wenigen Minuten konnte nur noch durch die allergrößten Antitoxinmengen die Tetanusvergiftung erfolgreich bekämpft werden. Später gelang dies überhaupt nicht mehr. Es mußte also bis zu diesem Zeitpunkt eine feste Bindung des Toxins an die Körperzellen eingetreten sein, da andernfalls ein Versagen der Antitoxinwirkung unverständlich bliebe. Das Antitoxin vermag eben nur das im Blut kreisende Toxin, dessen haptophore Gruppe noch unbesetzt ist, zu neutralisieren. Gewisse Beobachtungen deuten darauf hin, daß vielleicht in der allerersten Zeit der noch lockeren Verankerung des Giftes durch die Massenwirkung sehr beträchtlicher Antitoxinmengen das bereits gebundene Toxin den Zellen wieder entrissen werden kann. (Vgl. S. 484.) Nach den Versuchen von Roux u. Borrel ist bei Meerschweinchen die tödliche Minimaldosis des Tetanusgiftes bei intracerebraler und subkutaner Einverleibung die gleiche, bei Kaninchen dagegen eine verschiedene, und zwar vertragen diese

Tiere vom Unterhautzellgewebe erheblich größere Toxinmengen. Es steht diese Tatsache in gutem Einklang mit den früher erwähnten Befunden, wonach bei Meerschweinchen nur die Gehirnssubstanz, bei Kaninchen aber auch andere Organe, Leber und Milz, in vitro das Tetanusgift binden; es wird offenbar bei der letzteren Tierart auch vom lebenden Organismus das subkutan eingespritzte Gift nicht ausschließlich im Gehirn gebunden, wodurch naturgemäß die Auslösung tetanischer Symptome eingeschränkt wird. Nur derjenige Teil des Toxins, der vom Zentralnervensystem gebunden wird, vermag eben Tetanus hervorzurufen.

Daß die Bindung andersartiger Immunstoffe (Bakteriolysine, Hämolsine, Agglutinine usw.) an bestimmte Körperzellen gleichfalls experimentell nachgewiesen werden kann, sei schon an dieser Stelle zu Gunsten der Ehrlichschen Theorie hervorgehoben.

Die natürliche Immunität gewisser Tierarten und Rassen ist uns in ihrer letzten Ursache ja unbekannt. Sie ist in denjenigen Fällen aber ohne weiteres verständlich, wo wir nachweisen können, daß die Zellen lebenswichtiger Organe keine spezifisch giftbindenden Rezeptoren besitzen. Die Untersuchungen von Sachs⁸³⁾ über das Verhalten des Kreuzspinnengiftes zu den Blutkörperchen von Meerschweinchen und Kaninchen liefern hierfür ein interessantes Beispiel. Das genannte Toxin (Arachnolysin) wirkt stark hämolytisch auf Kaninchenblutkörperchen und wird von ihnen, wie der Reagenzglasversuch klar zeigt, gebunden, während Meerschweinchenblutkörperchen, die von dem Gift unberührt bleiben, auch nicht eine Spur des Arachnolysins zu binden vermögen. Ähnliche Resultate erhielt Jacoby⁸⁴⁾ bei Versuchen mit Krotin.

Wir müssen nach alledem wohl anerkennen, daß die vorliegenden experimentellen Feststellungen der Ehrlichschen Theorie von der Bindung der Toxine an spezifische Atomgruppen der Körperzellen eine Stütze bieten. Wie steht es nun aber mit der weiteren und letzten Forderung der Ehrlichschen Lehre, daß eben diese Zellrezeptoren mit den immunisatorisch erzeugten Antitoxinen identisch sind? Welche Beobachtungen deuten darauf hin, daß in der Tat das Antitoxin von denselben Organen und denselben Zellen erzeugt wird, die das Toxin binden, und haben wir Anhaltspunkte dafür, daß die in manchen Fällen nachweisbaren spezifisch bindenden Stoffe normaler Körperzellen mit dem im Blute kreisenden Antitoxin identisch sind?

In letzterer Hinsicht sei nochmals auf die oben erwähnten Versuche von Marx hingewiesen, welche mit größter Wahrscheinlichkeit dafür sprechen, daß die tetanusgiftbindende Substanz des normalen Zentralnervensystems mit dem Tetanusantitoxin identisch ist. Einen interessanten Beitrag zu dieser Frage liefern ferner Experimente, die Römer⁸⁵⁾ mit dem Abrin am Kaninchenauge angestellt hat. Durch Aufträufeln von Abrin auf das eine Auge wurden die Tiere längere Zeit immunisiert und nach einigen Wochen getötet. Es zeigte sich nun, daß die fein verriebene Conjunctiva des betreffenden Auges eine tödliche Dosis von Abrin im Reagenzglas vollkommen zu neutralisieren und für empfängliche Tiere unwirksam zu machen vermochte, während die Conjunctiva des anderen Auges das Toxin nicht entgiftete, also keine Spur von Antiabrin enthielt. Es beweist dieser Versuch die lokale Antitoxinbildung an derjenigen Stelle des Organismus, an der auch das Toxin zur Einwirkung gelangte. (Vgl. S. 448.) Auch v. Dungern⁴³⁾ erzielte mit anderen Giften ähnliche Resultate. Endlich aber sprechen zu Gunsten der Ehrlichschen Theorie alle Tatsachen, welche zeigen, daß bei empfänglichen, mit spezifisch giftbindenden

Rezeptoren der Körperzellen ausgestatteten Tieren auch tatsächlich eine Antitoxinbildung eintritt, daß eine solche umgekehrt aber ausbleibt in denjenigen Fällen, wo auch Giftbindung fehlt. So vermag z. B. die Schildkröte nach den Ermittlungen von Metschnikoff⁸⁵⁾ in keinem Organ ihres Körpers Tetanustoxin zu binden und läßt demgemäß nach immunisierender Vorbehandlung auch keine Spur von Tetanusantitoxin entstehen. Daß andererseits Tiere, welche gleichfalls eine natürliche Immunität oder wenigstens hohe Widerstandsfähigkeit gegen Tetanus besitzen, wie der Alligator oder das Huhn, trotzdem nach Toxineinverleibung nicht unbeträchtliche Mengen von Antitoxin zu erzeugen vermögen, stimmt in bester Weise mit den Befunden von Metschnikoff und Roux u. Borrel überein, wonach die genannten Tiere in gewissen Organen giftbindende Rezeptoren für Tetanustoxin besitzen. Eine Erkrankung bleibt bei ihnen nur aus, weil das Zentralnervensystem offenbar von der toxophoren Gruppe schwer beeinflusst wird, und tritt bei Hühnern erst nach beträchtlichen Toxindosen ein. Es würde hierin eine Analogie zu der Wirkung der Toxoide liegen; auch diese Stoffe werden ja von den Körperzellen gebunden und führen zur Antitoxinentstehung, ohne daß sie eine besondere Giftwirkung zu äußern pflegen. Daher ist wohl von Ehrlich und seiner Schule mit Recht wiederholt darauf hingewiesen worden, daß nach der Seitenkettentheorie eine Antitoxinbildung keineswegs nur in denjenigen Organen stattfinden muß, in denen die Giftwirkung des Toxins manifest wird. Vielmehr fordert die Theorie als Vorbedingung für die Antitoxinentstehung lediglich eine Toxinbindung, d. h. die Verankerung der haptophoren Gruppe an den entsprechenden Zellrezeptor. Bleibt die vergiftende Wirkung der toxophoren Gruppe aus, so kann trotzdem natürlich Antikörperbildung erfolgen. Mit anderen Worten, auch ohne vorausgegangene sichtbare Krankheitserscheinungen ist der Organismus befähigt, Antitoxin zu erzeugen. Der z. B. von Gruber und Bordet⁸⁶⁾ erhobene Einwand, daß nach der Ehrlichschen Theorie das Huhn auf kleine, nicht krankmachende Dosen von Tetanustoxin eigentlich nicht mit der Produktion von Antitoxin reagieren dürfe, bedeutet also in Wirklichkeit keinen Widerspruch.

Unter den Einwänden und Bedenken, welche gegen die Seitenkettentheorie geltend gemacht worden sind, schienen die von Arrhenius u. Madsen vorgebrachten Argumente anfänglich eine ernstere Beachtung zu beanspruchen. Arrhenius u. Madsen⁸⁷⁾ gelangten nämlich auf Grund von Versuchen, welche sie bei Tetanus und Diphtherie anstellten, zu der Überzeugung, daß die Grundlage der ganzen Rezeptorenlehre eine irrige sei, weil die von Ehrlich vorausgesetzten Beziehungen einer einfachen chemischen Bindung zwischen Toxin und Antitoxin in Wirklichkeit nicht existierten. Sie nahmen an, daß in neutralisierten Toxin-Antitoxinmischungen nicht beide Komponenten bis auf den letzten Rest verschwunden seien, sondern daß hier nur ein Gleichgewichtszustand vorliege, derart, daß Toxin und Antitoxin zwar zu einem Teile zu neutraler Verbindung vereinigt werden, daß daneben aber sowohl Toxin- wie Antitoxinmoleküle noch in Freiheit vorhanden sind. Zu ähnlichen Vorstellungen waren Bordet⁸⁸⁾, Eisenberg⁸⁹⁾ und Danysz⁹⁰⁾ gelangt. Arrhenius u. Madsen betrachteten somit, im Gegensatz zu Ehrlich, die zwischen Toxin und Antitoxin sich abspielenden Vorgänge unter den für kolloidal gelöste Substanzen gültigen physikalisch-chemischen Gesichtspunkten und suchten das Guldberg-Waagesche Massenwirkungsgesetz zur Erklärung heranzuziehen. Sie verglichen die Neutralisierung des Toxins durch das Antitoxin

mit dem bei der Verbindung einer schwachen Base und einer schwachen Säure, z. B. Ammoniak und Borsäure, stattfindenden Prozesse. Die Toxin-Antitoxinverbindung ist nach ihrer Auffassung eine reversible, und die eigenartigen Bindungsverhältnisse, die Ehrlich mit der Existenz besonderer Toxin-derivate, der Toxoide und Toxone, zu erklären sucht, sollten sich einfach auf das Massenwirkungsgesetz zurückführen lassen, ohne daß man nötig hätte, neben den Toxinen noch andere Stoffe anzunehmen. Die Absättigungskurve des Toxins bei steigendem Antitoxinzusatz verläuft nämlich nicht, wie sie festgestellt zu haben glauben, in Gestalt einer geraden Linie, sondern weicht in unregelmäßiger Weise hiervon ab.

Wenn auch die von Arrhenius u. Madsen vorgetragenen Anschauungen eine gewisse Berechtigung haben mögen, so ist es sicherlich unrichtig, sie zu verallgemeinern und als generell gültiges Gesetz für die Toxin-Antitoxinverbindungen aufzustellen. Für manche Toxine und Antitoxine, die eine nur lockere spezifische Affinität besitzen, mag der Vergleich mit der Neutralisation einer schwachen Base durch eine schwache Säure statthaft und die entstehende Verbindung reversibel sein. Indessen wären auch hierfür noch einwandfreie und beweisende Experimente beizubringen. Daß aber andere Toxine, die, wie das Diphtherietoxin, eine starke Affinität zu ihrem Antitoxin besitzen, nicht nach dem Massenwirkungsgesetz beurteilt werden dürfen, ist durch eine Reihe von Forschern schon jetzt sichergestellt. Die Versuche von Danysz, v. Dungern⁹¹⁾, Sachs⁹²⁾, Morgenroth⁹³⁾ u. a. lassen kaum einen Zweifel darüber, daß die Verbindung zwischen Diphtherietoxin und -Antitoxin, sowie zwischen Tetanolyisin, dem blutlösenden Teile des Tetanustoxins, und dem Tetanusantitoxin in der von Ehrlich angenommenen Weise zustande kommt und irreversibel ist. Im besonderen weist das sog. Danysz-v. Dungenersche Phänomen unzweideutig darauf hin, daß die Absättigung von Giftlösungen durch das spezifische Antitoxin nur durch die gleichzeitige Anwesenheit von Toxoiden, im Ehrlichschen Sinne, neben den Toxinen erklärt werden kann, unmöglich aber auf einer Reversibilität der Verbindung beruht. Wird nämlich zu einer Antitoxinmenge ein Toxinquantum, welches bei sofortigem Zusatz glatt neutralisiert wird, nicht auf einmal, sondern in einzelnen Portionen hinzugefügt, so besitzt die Mischung stark giftige Eigenschaften. Es wird also bei dem fraktionierten Toxinzusatz eine größere Menge des Toxins nicht gebunden. Hierfür gibt es nur die eine Erklärung, daß die in den ersten Portionen der Giftlösung enthaltenen Toxoide und Toxone an das Antitoxin verankert worden sind und damit dessen Rezeptoren für weitere Toxinbindung ausgeschaltet haben. Ein neu hinzugefügtes Toxinquantum kann somit gar nicht oder nur noch zu einem kleinen Teile von dem Antitoxin neutralisiert werden. Wird dagegen die Gesamtmenge des Giftes auf einmal mit dem Antitoxin vermischt, so werden eben zunächst, gemäß ihrer stärkeren Affinität, sämtliche Toxinmoleküle gebunden, die Mischung also ungiftig, und nur Toxoide bzw. Toxone bleiben frei. Mit der Annahme einer Reversibilität der Verbindung ist diese Erscheinung, d. h. die verschiedene Wirkung des einmaligen und des fraktionierten Toxinzusatzes unmöglich zu vereinen. Es müßte sonst in jedem Falle die Umlagerung der Moleküle und die Herstellung des Gleichgewichtszustandes zwischen Toxin und Antitoxin genau in der gleichen Weise erfolgen. Die Toxin-Antitoxinverbindung ist irreversibel und damit die Theorie von Arrhenius u. Madsen für Diphtherietoxin und -Antitoxin und ähnliche Toxin-Antitoxinverbindungen unhaltbar (vgl. L. Michaelis⁹⁴⁾).

Auch der Versuch von Biltz⁹⁵⁾, Zangger⁹⁶⁾ u. a., die Toxin-Antitoxinwirkungen einfach unter dem Gesichtspunkt kolloidaler Reaktionen zu betrachten, erscheint nicht genügend gerechtfertigt, solange nicht die Kolloidnatur der Toxine einwandfrei bewiesen ist (vgl. Kraus⁹⁷⁾).

Demgegenüber sind einige andere Beobachtungen vom Standpunkt der Seitenkettentheorie schon schwieriger zu erklären. Wenn die Entstehung der Antitoxine darauf beruhen soll, daß die durch Bindung an das Toxin verloren gegangenen Rezeptoren der Zelle im Übermaß regeneriert und abgestoßen werden, so ist zunächst nicht leicht einzusehen, weshalb geringe, oft minimale Giftmengen in vielen Fällen eine ganz außerordentlich reiche Antitoxinbildung hervorzurufen vermögen. Die kleine Zahl der eingeführten Giftmoleküle würde doch nur verhältnismäßig wenige Rezeptoren in Anspruch nehmen und auch nur eine sehr kleine Zahl von Körperzellen zur Produktion von Antitoxin veranlassen. Wassermann²¹⁾ gibt daher der Überzeugung Ausdruck, daß die einfache Besetzung der Zellrezeptoren durch Toxine und der hierdurch bedingte Rezeptorenausfall zur Antikörperbildung nicht genügen, daß vielmehr zu der Bindung ein besonderer Reiz, ein „Bindungsreiz“, noch hinzukommen müsse. Eine ähnliche Anschauung vertritt v. Dungern, und Ehrlich u. Morgenroth⁹⁸⁾ erkennen im Hinblick auf dieses bemerkenswerte Verhalten an, daß man „an einen bestimmten, durch das Toxin- oder Toxoidmolekül bedingten besonderen Zellreiz“ denken müsse.

Nur ein Einwand, der neuerdings gegen die Seitenkettentheorie erhoben worden ist, bedarf noch weiterer Untersuchung und Aufklärung, wenn nicht in der Tat deren Grundanschauungen erschüttert werden sollen.

Es handelt sich dabei um eine Beobachtung, welche sich zwar nicht auf die Antitoxine, sondern auf die antibakteriellen Immunkörper bezieht, aber bei ihrer grundsätzlichen Bedeutung schon hier angeführt werden möge. Friedberger⁹⁹⁾ fand nämlich einen bestimmten Typhusstamm, der die Fähigkeit hatte, im Tierkörper reiche Antikörperproduktion hervorzurufen, trotzdem aber durch die so gebildeten Immunstoffe *in vitro* nicht beeinflußt wurde. Im Gegensatz zu anderen Typhuskulturen ließ dieser Stamm im Reagenzglasversuch so gut wie gar keine bindenden Rezeptoren für die spezifischen Antikörper erkennen. Daraus ergibt sich aber logischerweise die Schlußfolgerung, daß die antikörperbildenden und antikörperbindenden Atomgruppen in der Bakteriensubstanz dieses Stammes verschieden sein müssen, was den Voraussetzungen der Ehrlichschen Lehre widerspricht. Da die spezifischen Antikörper und die spezifisch bindenden Zellrezeptoren nach Ehrlich die gleichen Substanzen sind, so müßte ein der Bindungsfähigkeit ermangelndes Bakterium auch zur Bildung von Antikörpern unfähig sein, oder, umgekehrt ausgedrückt, dürfte eine Bakterienart nur dann Antikörper entstehen lassen, wenn sie für diese, d. h. also auch für die Zellrezeptoren selbst spezifisch bindende Rezeptorengruppen besitzt. Die Friedbergersche Beobachtung von der Verschiedenheit der antikörperbindenden und antikörperbildenden Gruppen des Bakteriums bezieht sich freilich auf einen in seinem biologischen Verhalten nicht ganz typischen Typhusstamm und steht zunächst wohl vereinzelt da, erfordert aber doch entschieden ernsthafte Berücksichtigung. Sie erscheint vorläufig mit den Anschauungen der Seitenkettentheorie nicht recht vereinbar.

Gewinnung und Anwendung antitoxischer Sera.

Die Herstellung hochwertiger Immunsera vom Charakter der Antitoxine kommt wesentlich für die praktischen Zwecke der Serumtherapie in Betracht. Es ergeben sich dabei aber eine Reihe von Gesichtspunkten, welche zugleich für das theoretische Verständnis von Bedeutung sind und die bisherigen Darlegungen nach der einen oder der anderen Richtung hin ergänzen. Deshalb sei auch auf diese Verhältnisse mit wenigen Worten eingegangen.

Herstellung der Sera. Die Gewinnung antitoxischer Immunsera von hohem Wirkungswert geschieht nach den an früherer Stelle in großen Zügen dargelegten Grundsätzen. Erst dann liefern erfahrungsgemäß Tiere ein antitoxisches Serum, wenn sie durch systematische Vorbehandlung zu einer hochgradigen aktiven Immunität gebracht worden sind. Genauere Einzelheiten über den Gang einer solchen Immunisierung können hier nicht gegeben werden, nur soviel sei bemerkt, daß die Kurve der Antitoxinbildung wellenförmigen Verlauf aufweist, den man kennen muß, um auch in dem Augenblick des höchsten Antitoxingehaltes den Tieren Blut zu entziehen. Das Verhalten ist in dieser Hinsicht bei verschiedenen Toxinen, verschiedenen Tierarten und verschiedenen Individuen naturgemäß kein ganz gleiches. Doch lehrt die Erfahrung, daß durchschnittlich in der Zeit zwischen dem 8. und 12. Tage nach der letzten Injektion der Zeitpunkt für den Aderlaß am günstigsten ist. Nach jeder Viruseinspritzung nimmt nämlich zunächst der Antitoxingehalt des Blutes ganz bedeutend ab, um alsdann beträchtlich anzusteigen und zu einer vorher noch nicht erreichten Höhe zu gelangen. Hierauf erfährt der Antitoxingehalt des Blutes abermals eine Verminderung. Auch nach stärkeren Blutentziehungen sinkt der Antitoxingehalt gewöhnlich sehr bedeutend.

Gelegentlich kommt es vor, daß Tiere, welche der Serumgewinnung dienen und in ihrem Blute schon reiche Antitoxinmengen besitzen, auf eine erneute Toxineinverleibung mit sehr schweren Krankheiterscheinungen reagieren und selbst eingehen (vgl. S. 455). Durch Salomonsen u. Madsen¹⁰⁰⁾, Brieger¹⁰¹⁾, v. Behring u. Kitashima¹⁰²⁾ u. a. sind mehrere Beobachtungen dieser Art bekannt geworden. Sie sind natürlich von großem Interesse für die Beurteilung der Immunitätsvorgänge. Man braucht hieraus indessen keineswegs mit Metschnikoff den Schluß zu ziehen, daß die Antitoxine für sich allein zur Entgiftung des Toxins nicht ausreichen, sondern kann jenes auffällige Verhalten sehr wohl durch die wechselnden Aviditätsverhältnisse erklären, welche zwischen dem Toxin und den Gewebsrezeptoren einerseits, dem freien Antitoxin andererseits im Organismus bestehen. Daß die Avidität, mit der Toxin und Antitoxin aufeinander wirken, keineswegs immer die gleiche ist, läßt sich durch Bindungsversuche sehr leicht demonstrieren. Die verschiedenen Arten von Toxin werden von ihrem spezifischen Antitoxin innerhalb sehr verschiedener Zeit gebunden, und auch die Festigkeit der Verbindung ist eine sehr verschiedene. Wir werden anzunehmen haben, daß unter gewöhnlichen Bedingungen das Antitoxin eine größere Affinität zu dem Toxin besitzt, als die Gewebsrezeptoren, und müssen die vorhin erwähnten Fälle, in denen Tiere trotz hohen Antitoxingehaltes ihres Blutes an Toxinvergiftung zugrunde gehen, wohl so deuten, daß hier umgekehrt die Bindungsavidität der Körperzellen eine größere ist.

Wertbestimmung. Für die Wertbestimmung antitoxischer Sera hat Ehrlich durch seine grundlegenden Untersuchungen über das Diphtherieantitoxin eine gesicherte Basis geschaffen. Das von ihm in allen Einzelheiten

auf das exakteste ausgearbeitete Verfahren, das mit gewissen Modifikationen auch für die Bewertung aller übrigen Antitoxine angewendet wird, beruht darauf, daß eine ein für alle Male festgelegte Prüfungsdosis des Giftes mit wechselnden Mengen des zu untersuchenden Serums vermischt wird. Es läßt sich auf diese Weise sehr leicht und mit großer Genauigkeit der antitoxische Titer, d. h. die Grenzdosis des antitoxischen Serums ermitteln, welche gerade zur Neutralisierung des betreffenden Giftquantums ausreichend ist. Zur bequemeren Verständigung ist von Ehrlich der Begriff der Antitoxineinheit oder Immunisierungseinheit eingeführt worden, womit man z. B. bei dem Diphtherieserum diejenige Antitoxinmenge bezeichnet, welche eben noch imstande ist, das 100fache Multiplum der tödlichen Minimaldosis des Toxins bei Mischung *in vitro* glatt zu neutralisieren. Der von französischen Autoren, im besonderen von Roux¹⁰³⁾ erhobene Einwand, daß der durch den Reagenzglasversuch festgestellte Bindungswert eines antitoxischen Serums auf dessen Schutz- und Heilkraft innerhalb des Tierkörpers absolut keinen Rückschluß gestatte, konnte durch Marx¹⁰⁴⁾ in einer Serie sorgfältiger vergleichender Experimente sicher widerlegt werden. Er fand, daß, wenn man die Resorptionsverhältnisse innerhalb des tierischen Organismus in gehöriger Weise berücksichtigt, die immunisierende und heilende Wirkung eines Serums dem *in vitro* ermittelten Antitoxinwert direkt parallel geht. „Die toxinneutralisierende Kraft eines Diphtherieheilserums, id est der Gehalt desselben an I. E., und die immunisierende und heilende Wirkung eines Serums sind drei Faktoren, die in strengster Beziehung stehen.“

Serumtherapie. Die Heilwirkung eines hochwertigen Antitoxins hängt wesentlich von dem Zeitpunkt ab, in dem es injiziert wird. Ein sicherer Erfolg ist nur so lange möglich, als die Toxinmoleküle noch frei in der Blutbahn vorhanden sind und durch das nachträglich eingeführte Antitoxin gebunden werden können. Ist das Toxin indessen bereits an die Körperzellen verankert, so wird eine Antitoxininjektion nur wenig helfen können oder zum mindesten mit großen Schwierigkeiten zu kämpfen haben. Sobald die Bindung zwischen Toxin und Gewebsrezeptoren eine feste geworden ist, sind auch die größten Antitoxinmengen wirkungslos; wohl aber kann das anfänglich nur locker an die Zellen gebundene Toxin durch sehr große Antitoxinmengen dem Gewebe wieder entrissen, die lose Verbindung also gewissermaßen gesprengt werden. Diese Art der Massenwirkung, wie sie auch bei anderen chemischen Vorgängen bekannt ist, ist für das Antitoxin durch mehrfache Beobachtungen erwiesen. So gelingt z. B. der früher erwähnte Wassermannsche Adrenalinversuch nicht, wenn man von vornherein der Toxinlösung einen sehr erheblichen Überschuß von Antitoxin beimischt. Durch die vermehrte Zahl der Antitoxinmoleküle wird auch die Avidität des Toxins gesteigert. Besonders eingehend sind die Verhältnisse der Massenwirkung von Dönitz⁶⁰⁾ bei der Diphtherie- und Tetanusinfektion der Kaninchen studiert worden. Es zeigte sich dabei, wie oben hervorgehoben, daß es innerhalb gewisser Zeit möglich ist, durch Injektion sehr beträchtlicher Serummengen das schon gebundene Toxin den Körperzellen wieder zu entreißen, daß aber von dem Augenblick an, wo diese Bindung eine feste geworden, jedes Antitoxinquantum versagt.

Literatur.

- 1) **Szontagh u. Wellmann**, Deutsche med. Wochenschr. 1898.
 - 2) **Butjagin**, Hygien. Rundschau 1902.
 - 3) **Seng**, Zeitschr. f. Hygiene. 1899. **XXXI**.
 - 4) **Pick**, Hofmeisters Beiträge. 1902.
 - 5) **Joachim**, Pflügers Archiv. **XCIII**.
 - 6) **Moll** zit. nach **P. Th. Müller**⁴³⁾.
 - 7) **Brieger u. Boer**, Zeitschr. f. Hygiene. 1896. **XXI**.
 - 7a) **Pröscher**, Münch. med. Wochenschr. 1902.
 - 8) **Römer**, Arch. f. Ophthalm. 1901. **LII**.
 - 9) **Metschnikoff**, Kolle-Wassermann. 1904. **IV**.
 - 10) **v. Dungern**, Die Antikörper. Jena. Gustav Fischer, 1903.
 - 11) **Buchner**, Münch. med. Wochenschr. 1893.
 - 12) **Gruber**, Münch. med. Wochenschr. 1901 u. 1903, u. Wiener klin. Wochenschr. 1903.
 - 13) **Metschnikoff**, l. c.⁹⁾
 - 14) **Smirnow**, Berl. klin. Wochenschr. 1894 und 1895.
 - 15) **Krüger**, Deutsche med. Wochenschr. 1895.
 - 16) **Ehrlich**, Münchener med. Wochenschr. 1903.
 - 17) **v. Behring u. Knorr**, Zeitschr. f. Hygiene. 1893. **XIII**.
 - 18) **Knorr**, Münchener med. Wochenschr. 1898.
 - 19) **Kolle**, Zentralbl. f. Bakt. 1896. **XIX**.
 - 20) **Friedberger**, Festschr. z. 70. Geburtstage E. v. Leydens. Berlin, Hirschwald 1902.
Vgl. auch **Friedberger u. Dorner**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. **XXXVIII**.
 - 21) **Wassermann**, Kolle-Wassermann. 1904. **IV**.
 - 22) **Roux u. Vaillard**, Annal. Pasteur. 1893.
 - 23) **Salomonsen u. Madsen**, Annal. Pasteur. 1898.
 - 24) **Buchner**, Berl. klin. Wochenschr. 1894.
 - 25) **Roux**, Zentralbl. f. Bakt., **XVI**, 823 und Semaine méd. u. Ann. Pasteur. 1894.
 - 26) **Calmette**, Annal. Pasteur. 1895.
 - 27) **Wassermann**, Zeitschr. f. Hygiene. 1896. **XXII**.
 - 28) **Ehrlich**, Fortschr. d. Medizin. 1897.
 - 29) **Kossel**, Berl. klin. Wochenschr. 1898.
 - 30) **Stephens u. Myers**, Lancet. 1898.
 - 31) **Neisser u. Wechsberg**, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. **XXXVI**.
 - 32) **Ehrlich**, Berl. klin. Wochenschr. 1898; auch **Madsen**, Zeitschr. f. Hygiene. 1899. **XXXII**.
 - 33) **Martin u. Cherry**, Proc. of the Royal Soc. 1898.
 - 34) **Wassermann u. Bruck**, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 21.
 - 35) **Morgenroth**, Berl. klin. Wochenschr. 1905.
 - 36) **Doerr**, Internat. Hygienekongreß in Berlin 1907.
 - 37) **v. Behring**, zit. nach **Otto u. Sachs**³⁹⁾.
 - 38) **Madsen**, Zentralbl. f. Bakt. Ref. 1906. **XXXVII**.
 - 39) **Otto u. Sachs**, Zeitschr. f. experiment. Pathol. u. Therap. 1906. **III**.
 - 40) **Arrhenius u. Madsen**, zit. nach Baumgartens Jahresber. 1902.
 - 41) **Ehrlich**, Klin. Jahrbuch. 1897.
 - 42) **Knorr**, Fortschr. d. Med. 1897.
 - 43) **Ehrlich**, Klin. Jahrbuch. 1897.
— Deutsche med. Wochenschr. 1898.
— Gesammelte Arbeit z. Immunitätsforschung. Berlin, A. Hirschwald 1904.
— Schlußbetrachtungen. Nothnagels spez. Pathol. u. Therap. 1901. **VIII**.
— u. **Morgenroth**, Kolle-Wassermann. 1904. **IV**.
- Vgl. ferner:
- Aschoff**, Ehrlichs Seitenkettentheorie u. ihre Anwendung auf d. künstl. Immunsierungsprozesse. Zeitschr. f. allg. Physiol. 1902. **I**.
- Sachs**, Die Hämolysine und ihre Bedeutung für die Immunitätslehre. Labarsch-Ostertag, Ergebnisse etc. Wiesbaden, Bergmann 1902.
- v. Dungern**, Die Antikörper. Jena, Gustav Fischer 1903.
- Dieudonné**, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. Leipzig, Joh. Ambr. Barth 1905.

- Oppenheimer**, Toxine und Antitoxine. Jena, Gustav Fischer 1904.
Wassermann, Kolle-Wassermann. 1904. IV.
P. Th. Müller, Vorlesungen über Infektion u. Immunität. Jena, Gustav Fischer 1904.
L. Michaelis, Die Bindungsgesetze von Toxin und Antitoxin. Berlin, Bornträger 1905.
Jacoby, Immunität und Disposition. Wiesbaden, Bergmann 1906.
44) **Kraus**, Zentralbl. f. Bakt., Referate, Beiheft. 1906. XXXVIII.
45) **Abel**, Deutsche med. Wochenschr. 1894.
46) **Wassermann**, Zeitschr. f. Hygiene. 1895. XIX.
47) **Roux u. Martin**, Ann. Pasteur. 1894.
48) **Cobbet**, Zentralbl. f. Bakt. 1899. XXVI.
49) **Neisser u. Wechsberg**, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. XXXVI.
50) **Kraus**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. XXXIV.
51) **Kraus u. Doerr**, Wiener klin. Wochenschr. 1905.
52) **Landsteiner u. Reich**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. XXXIX.
53) **P. Th. Müller**, Archiv f. Hygiene. 1907. LXIV. H. 1.
54) **Arrhenius u. Madsen**, vgl. ⁶⁷⁾.
55) **Morgenroth**, Arch. internat. de pharmacodynamie 1900.
56) **Courmont u. Doyon**, Compt. rend. Soc. biol. 1893.
57) **Gruber**, Münch. med. Wochenschr. u. Wiener klin. Wochenschr. 1903.
— u. **v. Pirquet**, Münch. med. Wochenschr. 1903.
Ehrlich, Münch. med. Wochenschr. 1903.
58) **v. Behring**, l. c.¹⁷⁾
60) **Knorr**, l. c.¹⁸⁾.
60) **Dönitz**, Deutsche med. Wochenschr. 1897.
61) **Kraus u. Lipschütz**, Wiener klin. Wochenschr. 1903 und Zeitschr. für Hygiene. 1904. XLVI.
62) **Wassermann**, Kolle-Wassermann. S. 466/67.
63) **Metschnikoff**, Immunität. Jena, Fischer 1902.
64) **Behring u. Ransom**, Deutsche med. Wochenschr. 1898.
65) **Goldscheider u. Flatau**, Fortschr. d. Med. 1898.
66) **Wassermann u. Takaki**, Berl. klin. Wochenschr. 1898.
67) **Metschnikoff**, Ann. Pasteur. 1898.
68) **Marie**, Ann. Pasteur. 1898.
69) **Milchner**, Berl. klin. Wochenschr. 1898.
70) **Danysz**, Ann. Pasteur. 1899.
71) **Marx**, Zeitschr. f. Hygiene. 1902. XL.
72) **Gruber**, Münchener med. Wochenschr. 1901. Nr. 47 u. 1903. Nr. 42.
73) **Dönitz**, Deutsche Klinik usw. 1903. I.
74) **Kempner u. Schepilewsky**, Zeitschr. f. Hygiene. 1898. XXVII.
75) **Flexner u. Noguchi**, Journ. of experiment. med. 1902. Vol. VI.
76) **v. Behring**, Beitr. z. experiment. Therapie. Wien, Urban u. Schwarzenberg 1900.
77) **Kitashima**, zit. nach **v. Behring**⁷⁰⁾.
78) **Landsteiner u. Botteri**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1906. XLII.
79) **Ransom**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1901. XXXI.
80) **Blumenthal**, Deutsche med. Wochenschr. 1898.
1) **Dönitz**, Deutsche med. Wochenschr. 1897.
82) **Roux u. Borrel**, Annal. Pasteur. 1898.
83) **Sachs**, Hofmeisters Beiträge z. chem. Physiol. usw. 1902. II.
84) **Jacoby**, Hofmeisters Beitr. 1903. IV.
85) **Metschnikoff** l. c.⁶³⁾.
86) **Bordet**, Internat. Hygienekongress. Brüssel 1903; zit. nach **Wassermann**, Kolle-Wassermann. IV, 470.
87) **Arrhenius u. Madsen**, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1903.
— — Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1904 und 1905. XXXVI u. XXXVII.
— Arb. a. d. Kaiserl. Ges. Amt. 1904. XX.
— Immunochemie. Leipzig, Akadem. Verlagsanst. 1907.
88) **Bordet**, Ann. Pasteur. 1903.

- 89) **Eisenberg**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1903. **XXXIV**.
- 90) **Danysz**, Ann. Pasteur. 1902.
- 91) **v. Dungern**, Deutsche med. Wochenschr. 1904.
- 92) **Sachs**, Berl. klin. Wochenschr. 1904.
- 93) **Morgenroth**, Berl. klin. Wochenschr. 1904 u. Zeitschr. f. Hygiene. 1904. **XLVIII**.
- 94) **L. Michaelis**, l. c.⁴³⁾.
- 95) **Biltz**, Berichte d. Deutschen chem. Gesellsch. 1905. **XXXVII**.
- Biltz, Much u. Siebert**, v. Behrings Beitr. z. experiment. Therapie. 1905. H. 10.
- 96) **Zangger**, Zentralbl. f. Bakt., Ref. 1905. **XXXVI**.
- 97) **Kraus**, Zentralbl. f. Bakt., Ref., Beiheft. 1906. **XXXVIII**.
- 98) **Ehrlich u. Morgenroth**, zit. nach **Wassermann**, Kolle-W. IV, 472.
- 99) **Friedberger**, Zentralbl. f. Bakt., Referate, Beiheft. 1906. **XXXVIII**.
- 100) **Salomonsen u. Madsen**, l. c.²³⁾.
- 101) **Brieger**, Zeitschr. f. Hygiene. 1895. **XIX**.
- 102) **v. Behring u. Kitashima**, Berl. klin. Wochenschr. 1901. Vergl. auch **v. Behring**, Deutsche med. Wochenschr. 1893 und Allgem. Therap. d. Infektionskrankheiten. 1899.
- 103) **Roux**, 10. internat. Hygienekongr. Paris 1900.
- 104) **Marx**, Zeitschr. f. Hyg. 1901. **XXXVIII**.

B. Antibakterielle Immunstoffe.

Im Gegensatz zur Giftfestigkeit ist diejenige Form der Immunität, die wir als Infektionsfestigkeit bezeichnen, durch antibakterielle Schutzwirkungen des Blutes charakterisiert. Inwieweit diese die Immunität auch tatsächlich bedingen, und welche Arten antibakterieller Wirkung dabei in Betracht kommen, ist erst neuerdings einigermaßen verständlich geworden. Mit dem Nachweis, daß das Blutserum immunisierter Tiere in derartigen Fällen baktericide Fähigkeiten besitzt, schien anfänglich eine verhältnismäßig einfache Erklärung gefunden. Durch die Untersuchungen von v. Behring u. Nissen¹⁾ war gezeigt worden, daß das Blutserum von Meerschweinchen, die man gegen *Vibr. Metschnikoff* immunisiert hatte, im Reagenzglas die entsprechenden Bakterien abzutöten vermochte, während normales Meerschweinchenserum gar keine baktericiden Kräfte erkennen ließ. Ähnliches konnte dann später auch bei *Cholera*vibrionen, *Typhus*bacillen u. a. konstatiert werden. Man durfte daher wohl glauben, daß der Zustand der Immunität durch die in vitro nachweisbaren spezifisch baktericiden Stoffe des Serums veranlaßt sei, die eben in dem immunisierten Organismus zur Entwicklung gelangen, auch innerhalb des Körpers also neu eindringende Bakterien rasch abtöten und bei der Übertragung auf andere Tiere ebenso diesen letzteren wieder spezifisch bakterientötende Fähigkeiten verleihen. Indessen deuteten schon sehr bald verschiedene Beobachtungen darauf hin, daß die passive Immunität nicht in dieser einfachen Weise durch eine Übertragung der in dem Serum enthaltenen baktericiden Substanzen erklärt werden könne. Ganz abgesehen davon, daß manche Infektionen, bei denen es sich um eine antibakterielle Immunität handeln muß, sich dem Schema nicht einfügten und eine besondere bakterientötende Wirkung des Immunserums vermissen ließen, war vor allen Dingen auffallend, daß oft schon minimale Quantitäten eines antibakteriellen Immunserums, wie z. B. des *Cholera*serums, ausreichen, um empfänglichen Tieren einen kräftigen Impfschutz zu verleihen. So konnte z. B. *Lazarus*²⁾ Meerschweinchen durch subkutane Injektion von 0,0001 ccm eines *Cholera*serums sicher gegen eine sonst tödliche Dosis sehr

virulenter Cholerakultur immunisieren. Es war schwer zu verstehen, daß in dieser so äußerst geringen Serumdosis eine Menge baktericider Stoffe vorhanden sein sollte, welche zur Erzeugung einer ausgesprochenen Immunität ausreichte. Das Unzutreffende einer solchen Annahme ging besonders auch daraus hervor, daß die zur Immunisierung vollkommen genügenden Serum-mengen in vitro keine Spur von baktericider Wirkung erkennen ließen. Mit anderen Worten, der Gehalt des Serums an baktericider Substanz war im Vergleich zur immunisierenden Schutzkraft des gleichen Serums ein geradezu verschwindender. Direkt widerlegt wurde diese Anschauung aber dadurch, daß ein Immuneserum, das durch längere Aufbewahrung, durch Zusatz von Desinfizienten, oder unter dem Einfluß anderweitiger Schädigungen seiner baktericiden Wirkung verlustig gegangen war, trotzdem nach wie vor seine immunisierenden Eigenschaften bewahrte. Im besonderen zeigten Fränkel u. Sobernheim³⁾, daß ein Choleraserum nach Erhitzen auf 60° Cholera-vibrien absolut nicht mehr abzutöten vermag, dagegen Meerschweinchen genau wie unerhitztes Serum sicher schützt, und daß nun in dem Serum der so passiv immunisierten Tiere wiederum baktericid wirkende Stoffe auftreten. Hieraus ergab sich somit, daß ein an sich nicht baktericides Immuneserum im Körper der damit behandelten Tiere baktericide Substanzen entstehen läßt. Die von Fränkel u. Sobernheim anfänglich geäußerte Ansicht, daß die wirksamen hitzebeständigen Immunstoffe des Serums den spezifischen Reiz abgäben, den der Organismus mit der Bildung bakterientötender Stoffe beantwortet, mußte im Hinblick auf neues Tatsachenmaterial aufgegeben werden.

Die Verhältnisse liegen vielmehr weit verwickelter, und wir wissen heute, daß der Untergang der Bakterien in dem infektiösesten Organismus sowohl bei der aktiven wie bei der passiven Immunität unter dem Einfluß und dem Zusammenwirken verschiedener antibakterieller Immunstoffe erfolgt. Durch die grundlegenden Untersuchungen R. Pfeiffers ist der Vorgang der Bakterien-abtötung in den zellfreien Körperflüssigkeiten als ein bakteriolytischer, in einer Auflösung der Bakterien bestehender erkannt worden. Wir verdanken R. Pfeiffer die Entdeckung der Bakteriolytine. Daneben spielen diejenigen Immunstoffe eine wichtige Rolle, welche die Aufnahme der Bakterien durch Leukocyten veranlassen. Die Bedeutung, welche Metschnikoff von Anfang an der Phagocytose auch bei dem Zustandekommen der erworbenen Immunität beigemessen hat, ist erst in letzter Zeit zu allgemeinerer Anerkennung gelangt, und zwar dadurch, daß man in dem zellfreien Serum immunisierter Tiere phagocytosebefördernde Stoffe spezifischen Charakters nachzuweisen vermochte. Die bis dahin kaum zu verstehende Spezifität der Leukocytenwirkung hat hiermit erst eine befriedigende Erklärung gefunden. Als Opsonine (Wright) oder Bakteriotropine (Neufeld) wird diese Art von Immunstoffen bezeichnet. Sie sind, wie namentlich aus den neueren experimentellen Ermittlungen von Neufeld u. Hüne unzweifelhaft hervorgeht, Substanzen besonderer Art und von den Bakteriolytinen verschieden. Die schon früher von Bordet und Metschnikoff beobachtete, aber erst durch Gruber genauer studierte und nach ihrem besonderen Wesen erkannte agglutinierende Wirkung stellt eine weitere antibakterielle Äußerung der Immunesera dar. Die Agglutinine sind zwar nicht imstande, Bakterien abzutöten, müssen aber sicherlich als ein bakterienfeindliches Agens des immunisierten Organismus betrachtet werden. Daß möglicherweise noch andere Immunstoffe bei der Bakterienvernichtung mitwirken, werden wir später sehen.

Eine Analyse der Vorgänge, die innerhalb des aktiv oder passiv immunisierten Organismus zur Abtötung der Bakterien führen, ist nach alledem mit gewissen Schwierigkeiten verknüpft, zumal die verschiedenartigen Immunstoffe meist nebeneinander in Kraft zu treten scheinen. Zum weiteren Verständnis wird es zweckmäßig sein, die einzelnen Substanzen gesondert zu betrachten.

1. Bakteriolyse.

Von der Wirkung der Bakteriolyse kann man sich am besten überzeugen, wenn man nach dem Vorgange von Pfeiffer⁴⁾ eine Mischung von Bakterien, z. B. Choleravibrionen, und Immuneserum einem normalen Meerschweinchen in die Bauchhöhle injiziert und nun von Zeit zu Zeit Tröpfchen des peritonitischen Exsudats mit Hilfe feiner Glaskapillaren entnimmt und der mikroskopischen Untersuchung unterwirft. Man beobachtet, wie die Vibrionen in der Peritonealflüssigkeit sehr bald ihre Form verändern und Kugelgestalt annehmen. An diesen Kügelchen, die sich mit Farbstoffen nur noch unvollkommen darstellen lassen, ist unter Umständen deutliche Eigenbewegung zu erkennen. Man hat diese Umwandlung der Bakterien verglichen mit dem Schmelzen von Wachsstäbchen, die man in warmes Wasser wirft (Wassermann). Die Kügelchen, von Pfeiffer als Bakteriengranula bezeichnet, lösen sich alsdann vollständig auf, und die Flüssigkeit erscheint so nach mehr oder minder langer Zeit gänzlich steril. Gewöhnlich ist dieser Prozeß, das „Pfeiffersche Phänomen“, innerhalb 10–20 Minuten vollkommen abgelaufen, sofern man den Bakterien genügende Mengen eines wirksamen Serums beigemischt hatte. Die Auflösung der Bakterien erfolgt ohne jede Mitwirkung zelliger Elemente, also lediglich unter dem Einfluß der in dem zellfreien Exsudate vorhandenen gelösten Stoffe, der Bakteriolyse. Bei Verwendung von Choleravibrionen und anderen Angehörigen der Vibrionengruppe tritt die Reaktion am promptesten ein, etwas weniger rasch und vollkommen verläuft sie bei Typhus- und typhusähnlichen Bacillen. Noch undeutlicher wird der Vorgang bei anderen Bakterienarten, indem hier neben der Lysinwirkung offenbar gleichzeitig bakteriotrope und ähnliche Immunstoffe in Aktion treten. Kontrollversuche lehren, daß ohne gleichzeitige Beigabe des Immuneserums die Bakterien — bei entsprechender Dosierung und Virulenz — in der Bauchhöhle der Meerschweinchen zu rascher Vermehrung schreiten und den Tod der Tiere herbeiführen. Dagegen kann das Pfeiffersche Phänomen in der charakteristischen Weise auch dann zur Anschauung gebracht werden, wenn man statt einer Mischung von Bakterien und Immuneserum lediglich die Kultur einem aktiv immunisierten Meerschweinchen intraperitoneal injiziert.

Besonders wichtig für das Verständnis des Vorganges war die weitere Feststellung, daß auch jedes ältere, mit Phenol konservierte oder erhitzte Immuneserum, das im Reagenzglas ohne baktericide bzw. bakteriolytische Wirkung ist, im Tierkörper prompt die Pfeiffersche Reaktion gibt. Die Bakteriolyse in der Peritonealhöhle stellt sich sogar dann ganz typisch ein, wenn die Bakterien in dem Serum vorher in vitro einige Tage üppig gewachsen waren. Die hieraus von Pfeiffer abgeleitete Vorstellung, daß die bakteriolytischen Immunstoffe in dem Serum sich in einer inaktiven Form vorfinden und erst innerhalb des lebenden Organismus in eine aktive umgewandelt würden, fand bald durch Bordet⁵⁾ und Metschnikoff⁶⁾ eine experimentelle Begründung und Aufklärung. Sie vermochten nämlich zu zeigen,

daß die Pfeiffersche Reaktion auch außerhalb des Tierkörpers eintritt, aber nur, wenn man ganz frisches Immunserum mit Bakterien vermischt. Auch *in vitro* kommt es hierbei, wie die mikroskopische Betrachtung lehrt, sehr bald zu einer Einschmelzung und Auflösung der Bakterien. Nimmt man statt des frischen ein älteres oder gar erhitztes Serum, so bleibt die Reaktion im Reagenzglase zunächst aus. Sie läßt sich aber in dem Augenblick wieder hervorrufen, wo man der Mischung von Bakterien und inaktiviertem Immunserum ein Tröpfchen frischer Lymphe oder frischen Serums eines normalen Meerschweinchens hinzufügt. Das normale Serum für sich allein ist, wie Kontrollversuche lehren, unfähig die Bakterien aufzulösen. Statt des Meerschweinchenserums tut auch jedes beliebige andere normale Serum irgend einer Tierart erfahrungsgemäß die gleichen Dienste.

Obgleich der Reagenzglasversuch nicht in der gleichen Stärke und Vollkommenheit verläuft, wie der Tierversuch, so handelt es sich doch ohne Frage um qualitativ identische Prozesse.

Durch diese bald allgemein bestätigte fundamentale Beobachtung war also zum ersten Male der sichere Beweis erbracht, daß die Bakteriolyse auf dem Zusammenwirken zweier Komponenten beruhen muß. Die eine, von resistenterem Charakter bleibt in älterem, erhitztem oder sonst irgendwie „inaktiviertem“ Immunserum unverändert erhalten, während die andere, nur wenig widerstandsfähige Substanz in dem frischen Immunserum und ebenso in jedem beliebigen frischen Normalserum vorhanden ist. Man ist also imstande das inaktivierte Immunserum durch Hinzufügen normalen Serums wieder zu „aktivieren“. Innerhalb des Tierkörpers vollzieht sich dies regelmäßig von selbst. Hier ist die wirksame Substanz des normalen Serums stets in reicher Menge vorhanden, bzw. wird von den Körperzellen fort-dauernd neu produziert, so daß auch ein inaktiviertes Immunserum nach der Injektion sofort die erforderliche Ergänzung findet und Bakteriolyse herbeiführt. Im Reagenzglasversuch dagegen muß man erst das normale Serum besonders beimischen. Es wird der Verlauf der Reaktion in diesem Falle daher wesentlich von der Menge des normalen Serums abhängen, die man hinzufügt, da hier die verbrauchten Stoffe nicht wieder ergänzt werden können. Wir entnehmen aus alledem aber die weitere wichtige Tatsache, daß lediglich jener stabile Bestandteil des Immunserums als der spezifisch wirksame bakteriolytische Immunkörper zu betrachten ist und das eigentlich spezifische Reaktionsprodukt des immunisierten Organismus darstellt. Er ist für sich allein nicht fähig, eine Bakterienauflösung herbeizuführen, vermag dies vielmehr erst in Verbindung mit der anderen, in dem Serum des immunisierten und normalen Tieres anscheinend in gleicher Form und Menge vorhandenen Substanz. Diese letztere stellt das aktive bakterienauflösende Element dar, ist aber auch ihrerseits auf die Mitwirkung des resistenten Immunkörpers angewiesen. Sie ist an sich nichtspezifischer Natur und löst erst in Verbindung mit dem Immunkörper spezifische Wirkungen aus.

Der Versuch, die bakteriolytischen Wirkungen der Immunsera einfach auf osmotische Vorgänge zurückzuführen, darf nach alledem heute als gescheitert angesehen werden. Es kann nach den zahlreichen exakten Untersuchungen, wie sie namentlich durch die Pfeiffersche und Ehrlichsche Schule geliefert worden sind, kaum noch zweifelhaft sein, daß die Bakteriolyse und ebenso auch, wie wir sehen werden, die Hämolyse wesentlich unter chemischen Gesichtspunkten betrachtet und auf die kombinierte Wirkung

zweier Stoffe, in dem oben erörterten Sinne, zurückgeführt werden muß. Der speziell bezüglich der Hämolyse in erster Linie von v. Baumgarten⁷⁾ vertretene und in einer großen Zahl von Arbeiten zum Ausdruck gebrachte Standpunkt, daß „im heterogenen, resp. Immuneserum“ gerade „osmotische Prozesse eine maßgebende Rolle“ spielen, ist mit vielen Tatsachen, vor allen Dingen auch mit dem spezifischen Charakter der Immunwirkungen nicht leicht in Einklang zu bringen. Überdies haben die Untersuchungen von Rößle⁸⁾, Friedberger⁹⁾ und Leuchs¹⁰⁾ übereinstimmend ergeben, daß die mit inaktiviertem Immuneserum behandelten Bakterien oder Blutkörperchen gegenüber osmotischen Schädigungen absolut keine größere Empfindlichkeit an den Tag legen als normale Zellen der gleichen Art. Hypertonische und hypotonische Salzlösungen zeigen hiernach in ihrer Einwirkung auf die mit Immunkörpern beladenen Erythrocyten das gleiche Verhalten, wie gegenüber normalen Erythrocyten. Im Einklang hiermit steht die weitere wichtige Feststellung Friedbergers, daß die Bindung des bakteriolytischen Immunkörpers an das Bakterium, im Gegensatz zu der von v. Baumgarten, Gruber und auch Bordet vertretenen Anschauung, an sich überhaupt noch keine Schädigung der vitalen Energie der Bakterien bedeutet; die mit dem Immunkörper beladenen Bakterien zeigten bei Vergleich mit normalen Bakterien gegenüber chemischen (Sublimat) oder physikalischen (Hitze) Schädigungen durchaus keine stärkere Hinfälligkeit.

In welcher Weise sich nun die beiden Substanzen zu gemeinsamer Leistung vereinigen, ist wesentlich durch die Arbeiten Ehrlichs und seiner Schule aufgeklärt worden. Den bakteriolytischen Immunkörper bezeichnet Ehrlich als „Ambozeptor“, den lösenden Stoff des Normalserums als „Komplement“ (ursprünglich „Addiment“). Die Ableitung dieser Bezeichnungen wird sich aus den späteren Erörterungen ergeben. Der Ehrliche Ambozeptor ist identisch mit der Substance préventive (Metschnikoff und Bordet), Substance sensibilisatrice (Bordet), Fixateur (Metschnikoff), Präparator (Gruber); das Komplement mit der Substance bactéricide (Bordet), Cytase (Metschnikoff) und dem Buchnerschen Alexin. Die so verschiedenartigen Bezeichnungen beruhen zum Teil auf einer von den Ehrlichschen Vorstellungen abweichenden Deutung der bakteriolytischen Vorgänge.

Ambozeptor. Die chemische Natur der bakteriolytischen Immunstoffe, der Ambozeptoren, ist uns noch ebenso unbekannt wie die der Antitoxine. Es handelt sich, wie bereits erwähnt, um Stoffe von recht erheblicher Resistenz, die durch längere Aufbewahrung und Einwirkung höherer Temperaturen kaum geschädigt werden. Selbst zwanzigstündige Einwirkung einer Temperatur von 60 Grad greift die Antikörper kaum an; erst durch einstündiges Erhitzen auf über 70 Grad oder Aufkochen werden sie zerstört (Friedberger¹¹⁾). Bei vorsichtiger Aufbewahrung im Eisschrank und im Dunkeln können bakteriolytische Immunesera ihre spezifische Wirksamkeit viele Jahre lang unverändert bewahren. Die Bakteriolytine scheinen wie die Antitoxine gleichfalls vorwiegend an den Globulinen des Blutserums zu haften, sind aber, wie Pfeiffer u. Proskauer zuerst nachgewiesen haben, selbst sicherlich keine Eiweißstoffe. Nach Entfernung der Eiweißstoffe und der Nukleoalbumine bzw. Nukleine läßt das Immuneserum eine Einbuße an spezifischer Wirksamkeit kaum erkennen. Die Choleraantikörper, auf die sich die Untersuchungen von Pfeiffer u. Proskauer¹²⁾ erstreckten, sind nach ihrer Ansicht fermentartige Stoffe, die, ähnlich wie die Enzyme der Hefezellen

nach den Beobachtungen E. Fischers nur Zuckerarten von bestimmter chemischer Konstitution angreifen, gleichfalls immer nur ein einziges Bakterienprotoplasma spezifisch beeinflussen. Die Bakteriolytine sind nicht dialysierbar, also kolloidaler Natur.

Über die Bildungsstätte der bakteriolytischen Antikörper haben die Untersuchungen von Pfeiffer u. Marx¹³⁾ bei Cholera, Wassermann¹⁴⁾ bei Typhus zuerst wertvolle Aufschlüsse gebracht; späterhin wurden ihre Befunde auch von anderer Seite bestätigt (Castellani¹⁵⁾, Deutsch¹⁶⁾ u. a.). Pfeiffer u. Marx stellten fest, daß bei Kaninchen Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen diejenigen Organe sind, in denen zu allererst, und zwar oft schon 24 Stunden nach der Impfung, beträchtliche Mengen von Antikörpern nachgewiesen werden können, während das Blut, ebenso wie die übrigen Organe, zu dem gleichen Zeitpunkt noch gar keine oder sehr geringe Schutzwirkung zu erkennen gibt. Erst in einem viel späteren Stadium erreicht der Antikörpergehalt des Blutes den der blutbildenden Organe. Dem Einwande, daß Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen etwa nur die bevorzugte Ablagerungsstätte der an anderer Stelle entstandenen Immunstoffe seien, konnten Pfeiffer u. Marx durch den Nachweis begegnen, daß bei Tieren, denen man einfach gewisse Mengen von Immuneserum injiziert, in den genannten Organen keine größere Anhäufung der Schutzstoffe stattfindet. Indessen liegen auch hier die Verhältnisse jedenfalls wieder so, daß zwar im allgemeinen ganz bestimmte Organe die Funktion der Antikörperbildung übernehmen, daß aber unter Umständen doch beliebige andere Zellsysteme imstande sind, Immunstoffe zu produzieren. Hierfür spricht zunächst schon die Tatsache, daß auch bei entmilzten Tieren nach Bakterieninjektion ein sehr wirksames bakteriolytisches Immuneserum erhalten werden kann. Ferner aber zeigen Versuche von Wassermann¹⁷⁾, daß der Infektionsmodus für den Ort der Antikörperbildung oft von entscheidender Bedeutung ist. Beobachtungen an Kaninchen, die in verschiedener Weise (intravenös, intrapleural, intraperitoneal) mit immunisierenden Dosen von Typhusbacillen behandelt wurden, lehrten, daß die Antikörper im Bedarfsfalle auch lokal gebildet werden. Die von der Injektion zuerst getroffenen Zellen (Pleura, Peritoneum) produzieren in der Regel die größten Mengen der spezifischen Bakteriolytine.

Die Entstehungs- und Wirkungsweise der bakteriolytischen Ambozeptoren sucht die Seitenkettentheorie mit den bei den Antitoxinen gewonnenen Vorstellungen zu erklären. Die antibakteriellen Immunstoffe sind also nach ihrer Herkunft nichts anderes als die von der Zelle abgestoßenen Rezeptoren, die für bestimmte Atomgruppen des Bakterienprotoplasmas eine spezifische Bindungskraft besitzen. Freilich vollzieht sich die Bindung des bakteriolytischen Ambozeptors an die Bakterienzelle unter etwas anderen Bedingungen als die des Antitoxins an das Toxin. Im besonderen hat hier das Gesetz der Multipla keine Geltung. Vor allen Dingen aber muß zur vollkommenen Antikörperwirkung ja noch ein weiterer Stoff, das Komplement, hinzutreten. Auf Grund umfassender Untersuchungen, die Ehrlich¹⁸⁾ über die besondere Wirkungsweise der Ambozeptoren angestellt hat, vertritt er die Anschauung, daß diese Substanzen wesentlich die Aufgabe haben, als Bindeglied die bakterienlösende Wirkung des Komplements zu vermitteln. Das Komplement ist für sich allein nicht imstande Bakterien zur Auflösung zu bringen, kann also an die Rezeptoren der Bakterienzelle offenbar nicht direkt verankert werden. Die vermittelnde Wirkung des Immunkörpers besteht nun darin, daß er

gewissermaßen als Bindeglied sich zwischen Bakterienzelle und Komplement einschleibt und hierdurch eine Vereinigung zwischen beiden herstellt. Er besitzt demnach zwei bindende (haptophore) Gruppen, von denen die eine zu dem Rezeptor der Bakterienzelle spezifische Affinität besitzt und als cytophile Gruppe bezeichnet wird, während die andere, die komplementophile Gruppe, sich mit der entsprechenden Gruppe des Komplements vereinigt. Die Bezeichnung „Ambozeptor“ ist somit auf den Begriff eines mit doppelter, nach zwei Seiten gerichteter Bindungskraft ausgestatteten Körpers zurückzuführen.

Während diejenigen Rezeptoren der Körperzellen, welche der Aufnahme der Toxinmoleküle dienen und später als Antitoxine in die Blutbahn gelangen, von Ehrlich als Rezeptoren I. Ordnung bezeichnet werden, entsprechen die als Ambozeptoren gedachten Seitenketten dem von Ehrlich beschriebenen Bau der Rezeptoren III. Ordnung. Sie besitzen an der Zelle haftend noch zwei freie haptophore Gruppen, welche zur Aufnahme protoplasmatischer Bakterien-substanz und des Komplements befähigt sind. Werden sie abgestoßen, so können sie bei einer erneuten Infektion dadurch sofort als Schutzstoffe in Wirksamkeit treten, daß sie einerseits die Bakterienzelle, andererseits das stets im Blute kreisende Komplement binden und so eine spezifische Bakteriolyse herbeiführen. Die grundlegenden Versuche Ehrlichs und seiner Mitarbeiter, welche dieser Auffassung als Stütze dienten, sind hauptsächlich mit den hämolytischen Ambozeptoren angestellt worden, doch hat das Studium der Bakteriolyse späterhin ganz analoge Verhältnisse ergeben.

Bordet¹⁹⁾ gibt, wie schon aus der Bezeichnung der Immunkörper als „Substance sensibilisatrice“ hervorgeht, den Vorgängen eine etwas andere Deutung und glaubt, daß die spezifischen Immunstoffe die Bakterien in besonderer Weise verändern und erst so für die lösende Wirkung des Komplements (Cytase) präparieren oder sensibilisieren. Eine ganz ähnliche Anschauung vertreten Metschnikoff²⁰⁾ u. Gruber²¹⁾. Obwohl dieser ganzen Frage und der Differenz der Anschauungen keine allzu erhebliche Bedeutung zukommen dürfte, scheint doch eine Reihe von Beobachtungen zu Gunsten der Ehrlichschen Ambozeptorentheorie zu sprechen.

Komplement. In den Buchnerschen Alexinen haben wir bereits früher baktericide (bakteriolytische) Schutzstoffe des normalen Blutserums kennen gelernt. Sie sind nach den Ergebnissen, welche das genauere Studium der Bakteriolyse im immunisierten Organismus zutage gefördert hat, höchstwahrscheinlich nicht einheitliche Substanzen. Es ist anzunehmen, daß auch die Alexinwirkung komplexer Natur ist und sich aus Ambozeptor- und Komplementwirkung zusammensetzt. Man müßte also neben dem eigentlichen Alexin (Komplement) genau wie in dem Immuserum auch in dem normalen Serum einen als Bindeglied wirksamen Ambozeptor annehmen. Wenigstens kommen Ehrlich und seine Anhänger zu diesem Schlusse, auf Grund von Beobachtungen, nach denen die im Körper immunisierter Tiere auftretenden Antikörper schon normalerweise in Spuren vorhanden zu sein scheinen. Von anderer Seite (Buchner, Gruber, Metschnikoff u. a.) wird freilich die Ansicht vertreten, daß eine Alexinwirkung auch ohne Beihilfe normaler Ambozeptoren zustande kommen könne. Diese Autoren geben zwar die Existenz hitzebeständiger Substanzen von der Art der Immunkörper im normalen Serum zu, schreiben ihnen indessen bei der normalen Bakteriolyse eine sehr untergeordnete, höchstens begünstigende, aber nicht unentbehrliche Rolle zu.

Zu Gunsten der Ehrlichschen Auffassung spricht unter anderem die Tatsache, daß der Pfeiffersche Versuch bei Verwendung schwachvirulenter Kulturen auch mit normalem Serum gelingt. Werden derartige Bakterien, entweder mit normalem Serum vermischt oder auch für sich allein, einem Meerschweinchen intraperitoneal injiziert, so kann die Einschmelzung und Auflösung der Bakterien (z. B. Choleravibrionen) genau in der gleichen Weise erfolgen, wie sie bei virulenten Kulturen nur in Gegenwart des spezifischen Antikörpers eintritt.

Nach Ehrlich hätten wir aber ferner die Identität der normalen und der immunisatorisch erzeugten Ambozeptoren anzunehmen. Indessen liegen hier die Verhältnisse ganz ebenso wie bei den Antitoxinen des Normal- und des Immunserums. Ein sicherer Beweis für die Identität ist bisher nicht erbracht, ja es scheinen sogar verschiedene Tatsachen eher für eine Verschiedenheit der normalen Ambozeptoren und derjenigen des Immunblutes zu sprechen. Wir werden z. B. sehen, daß für andere, den Ambozeptoren nahestehende Immunkörper, wie die Agglutinine, eine derartige Differenz durch die Untersuchungen von Landsteiner sehr wahrscheinlich gemacht worden ist, und sind vielleicht berechtigt, hieraus einen Analogieschluß auf die Verhältnisse bei den Bakteriolytinen zu ziehen. (Vgl. S. 475 u. 523.)

Was die sonstigen chemischen und physikalischen Eigenschaften, Bildungsstätte und Entstehungsweise des Komplements anbelangt, so gilt hierfür das über die Alexine Gesagte. Wir haben eben, möge man nun die Alexine mit Buchner als einheitliche oder mit Ehrlich als komplexe Substanzen auffassen, in dem Komplement des normalen und des immunisierten Organismus den gleichen, mit dem Alexin identischen Körper vor uns. Das Komplement findet sich, um dies nochmals ausdrücklich hervorzuheben, in beiden Fällen auch in der gleichen Menge vor und erfährt bei der Immunisierung, im entschiedensten Gegensatz zu dem Ambozeptor, keine irgendwie nennenswerte Vermehrung.

Nach Ehrlich dürfen wir dem Komplement „den Charakter eines Verdauungsfermentes vindizieren“, die Komplemente also den proteolytischen Enzymen zurechnen. Mit Recht weist indessen Gruber wohl darauf hin, daß das Komplement bei der Bakteriolyse und verwandten Vorgängen selbst verbraucht wird, was dem Charakter eines Fermentes widerspricht. Wegen der Ähnlichkeit, welche die Baktericidie durch Komplemente mit derjenigen durch lipoiden Stoffe des Körpers besitzt, möchte Landsteiner in den Komplementen fettartige Körper erblicken (Landsteiner u. v. Eisler, Landsteiner u. Ehrlich^{21a}). Bemerkenswert ist die schon von Buchner²²) bei seinen Alexinstudien festgestellte, neuerdings von Friedberger²³) bestätigte Tatsache, daß durch Salzzusatz die Komplemente haltbar gemacht werden können. Durch Ammoniumsulfat oder Natriumsulfat, weniger gut durch Natriumchlorid gelang es Buchner die baktericide Wirkung des Hundeserums selbst bei Erhitzen auf 55° zu konservieren. Nach Friedberger bleibt die Komplementwirkung eines mit Kochsalz versetzten Serums auch bei längerer Aufbewahrung größtenteils erhalten.

Ehrlich nimmt für das Komplement einen zusammengesetzten Bau an, derart, daß bindende und lytische Atomgruppen voneinander gesondert sind. Mittels der haptophoren Gruppe wird das Komplement an den komplementophilen Rezeptor des Immunkörpers verankert, während die lösende Wirkung von der toxophoren Gruppe ausgeht. Die Komplemente weisen also hiernach

die gleiche Zusammensetzung auf wie die Toxine und sind ja auch eigentlich, wenn man will, Toxine für die Bakterienzelle. Begründet erscheint die Auffassung Ehrlichs von der komplexen Natur der Komplemente durch verschiedene Beobachtungen, nach denen die lösende (bakteriolytische, bezw. hämolytische) Wirkung des Komplementes verloren gehen kann, während die Bindungsfähigkeit für den Ambozeptor erhalten bleibt. Derartige, nur noch mit haptophoren Gruppen ausgestattete Abkömmlinge der Komplemente werden von Ehrlich als „Komplementoide“ bezeichnet. Die Existenz dieser Komplementoide, und damit das Vorhandensein getrennter haptophorer und toxophorer Atomgruppen in dem Komplement, wird von der Ehrlichschen Schule durch die Tatsache zu beweisen gesucht, daß erhitztes und lytisch unwirksames Normalserum imstande ist, die komplementophile Gruppe des Ambozeptors zu belegen und zu verstopfen („Komplementoidverstopfung des Ambozeptors“). Ein Ambozeptor, der mit dem erhitzten Normalserum zunächst in Berührung gebracht war, ist also, mit anderen Worten, später nicht mehr für das Komplement frei und außerstande als Bindeglied zwischen Komplement und Zelle zu dienen. Es sei freilich bemerkt, daß die von der Ehrlichschen Schule zum Beweise herangezogenen Experimente und Beobachtungen neuerdings von anderer Seite angefochten worden sind. Im besonderen leugnet Gay²⁴⁾ überhaupt die Existenz einer Substanz von der Art der Ehrlichschen Komplementoide und faßt die ihr zugeschriebenen Wirkungen als die eines nicht völlig zerstörten, sondern nur geschädigten und abgeschwächten Komplements auf. Er glaubt nämlich gefunden zu haben, daß die gewöhnlich zur Gewinnung von Komplementoiden angewendete Temperatur von 50—51° in Wirklichkeit die Komplemente nicht völlig ausschaltet, und daß die so erhitzten Normalsera immer noch schwache lytische Eigenschaften besitzen und dieser letzteren erst bei Einwirkung höherer Temperaturen (56°) mit Sicherheit beraubt werden. Dann aber soll auch die vermeintliche Komplementoidwirkung nicht mehr eintreten. Die ganze Frage bedarf jedenfalls noch weiterer Klärung. Näheres ergibt sich aus der in verschiedenen Arbeiten geführten Kontroverse zwischen Sachs²⁵⁾ und Gay.

Der Bau der Komplemente ist aber, wie speziell neuere Untersuchungen von Ferrata²⁶⁾, Sachs u. Teruuchi²⁷⁾, sowie Brand²⁸⁾ über die Hämolyse in salzfreien Medien lehren, noch weit komplizierter. Die Lösung der roten Blutkörperchen bleibt nämlich in salzfreien bzw. sehr salzarmen, durch Traubenzucker oder Rohrzucker für die genannten Zellen isotonisch gemachten Lösungen aus, und zwar deshalb, weil das Komplement hier seine Wirksamkeit verliert. Es zerfällt, wie Ferrata entdeckte, bei der Dialyse gegen fließendes Wasser in zwei Komponenten, deren eine in den entstehenden Niederschlag des Serumglobulins übergeht, während die andere in der Flüssigkeit gelöst bleibt. Jede dieser Komponenten ist für sich allein unwirksam; nur vereinigt üben sie in salzhaltiger Lösung Komplementwirkung aus. Nach Ferrata kommt die für Komplemente charakteristische Thermolabilität nur der in der salzfreien Flüssigkeit gelöst bleibenden Komponente zu, wogegen der im Globulinniederschlag enthaltene Anteil durch $\frac{1}{2}$ stündiges Erhitzen auf 55° nicht zerstört wird. Brand fand auch diesen letzteren thermolabil, bestätigt aber sonst die Angaben Ferratas. Er schlägt in Anlehnung an das Ehrlichsche Bild der Komplementwirkung vor, die Komponente des Sediments als „Mittelstück“, diejenige des Abgusses als „Endstück“ zu bezeichnen.

Über die Frage, ob wir es bei den verschiedenen Tierarten, Rassen und Individuen stets mit einem und demselben Komplement zu tun haben, herrscht heute noch nicht vollkommene Einigkeit. Die von Ehrlich²⁹⁾ und seiner Schule vertretene Ansicht von der Vielheit der Komplemente scheint freilich durch eine ganze Reihe von Tatsachen gut begründet, wird aber von anderen Forschern, wie Buchner³⁰⁾, Bordet³¹⁾, Gruber³²⁾, Wilde³³⁾ u. a. entschieden bekämpft.

Daß die Komplemente verschiedener Tierarten gewisse Differenzen aufweisen, kann wohl kaum bezweifelt werden; wenigstens läßt sich die Tatsache, daß ein inaktiviertes hochwertiges bakteriolytisches Immuneserum bei der einen Tierart sehr starke, bei der anderen nur ganz geringe oder gar keine Schutzwirkung entfaltet, kaum anders auffassen. So fand z. B. Wechsberg³⁴⁾, daß ein gegen den *Vibrio Metschnikoff* von Kaninchen gewonnenes Immuneserum Meerschweinchen ohne weiteres gegen eine Infektion schützte, nicht aber Tauben. Offenbar wurde also der vom Kaninchen gelieferte bakteriolytische Ambozeptor nicht durch das Taubenkomplement, wohl aber durch das Meerschweinchenkomplement aktiviert. Wurden dagegen die Tauben gleichzeitig mit frischem normalen Kaninchenserum (Komplement) behandelt, so konnten sie nunmehr den Ambozeptor aktivieren und waren gegen die Vibrioneninfektion geschützt. Die Erfahrungen mit dem Milzbrandserum, wonach ein von Hammeln stammendes hochwirksames Immuneserum bei Schafen sicheren Impfschutz gewährt, bei Kaninchen aber, Meerschweinchen und Mäusen nur Unvollkommenes leistet oder gänzlich versagt, kann vielleicht in dem gleichen Sinne gedeutet werden. Freilich liegen die Verhältnisse hier nicht ganz klar, weil die Wirkung des Milzbrandserums, selbst wenn sie eine antibakterielle ist, sich nicht einfach dem Schema der Ambozeptor- und Komplementreaktion einfügt.

Daß auch das einzelne Individuum in seinem Serum eine Reihe verschiedener Komplemente besitzt, ist nach den Beobachtungen von Ehrlich u. Morgenroth³⁵⁾, Ehrlich u. Sachs³⁶⁾, Neisser³⁷⁾, Wechsberg, Wassermann u. a. höchst wahrscheinlich. Im besonderen gilt dies für die Komplemente, welche den bakteriolytischen Ambozeptor einerseits, den hämolytischen Ambozeptor andererseits zu aktivieren vermögen. Es läßt sich nämlich zeigen, daß ein normales Serum, z. B. Meerschweinchen-, Kaninchenserum oder Ziegenserum, imstande ist, einen bakteriolytischen Immunkörper zu kompletieren, nicht aber einen hämolytischen, mit anderen Worten, daß ein derartiges Serum die mit inaktivem Immuneserum versetzten Bakterien auflöst, nicht aber die mit einem entsprechenden Immuneserum vermischten Blutkörperchen. Ebenso kann das umgekehrte der Fall sein. Aber auch die bei der Bakteriolyse allein wirksamen Komplemente scheinen, ebenso wie die hämolytischen Komplemente, in einem und demselben Serum multipel vorhanden zu sein.

Für die Vielheit der Komplemente sprechen ferner die bei Absorptionsversuchen erhaltenen Resultate. Da das Komplement bei seiner lytischen Leistung verbraucht wird, so müßte für den Fall, daß ein Serum nur ein einziges Komplement besäße, ein zur Bakteriolyse oder Hämolyse verwandtes Normalserum seiner lytischen Fähigkeit vollständig beraubt sein. In Wirklichkeit glaubt z. B. auch Wilde³³⁾ gefunden zu haben, daß man durch große Bakterienmengen einem Serum sowohl seine bakteriolytischen wie seine hämolytischen Eigenschaften nehmen könne. Doch wird von Ehrlich u. Morgenroth, sowie

Ehrlich u. Sachs die Anordnung und Deutung der Wildeschen Versuche angefochten. Sie glauben auf Grund eigener Beobachtungen gerade das Gegenteil festgestellt zu haben und daher umgekehrt die Existenz verschiedener Komplemente annehmen zu müssen.

Weitere Beziehungen zwischen Komplement und bakteriolyschem Ambozeptor. Über die näheren Bedingungen, unter denen die Bindung des Komplements an die Bakterien durch Vermittlung des Ambozeptors erfolgt, liegen eine Reihe bemerkenswerter Beobachtungen vor. Auch hier sind die ersten grundlegenden Feststellungen bei hämolytischen Prozessen gemacht worden, die dann späterhin für die Bakteriolyse vollkommen bestätigt wurden.

Die Bindung des Ambozeptors an den Rezeptor der Bakterienzelle findet bei niedriger Temperatur und selbst bei 0° statt, wogegen die Bindung des Komplements erst bei 37° erfolgt. So ist es möglich gewesen, Ambozeptor- und Komplementwirkung voneinander zu trennen und gesondert zu analysieren. Diese von Ehrlich u. Morgenroth ermittelte fundamentale Tatsache ist durch das folgende Verhalten zu erweisen. Die Bakteriolyse (oder Hämolyse) geht nur bei höherer Temperatur (37°) von statten. Werden die Bakterien (oder Blutkörperchen) dagegen längere Zeit bei 0° mit einer Mischung von Normalserum und inaktiviertem Immunsrum in Berührung gelassen, so tritt zunächst keine erkennbare Reaktion ein. Erst, wenn man die Bakterien (oder Blutkörperchen) von dem Serum abzentrifugiert und mit frischem normalen Serum versetzt, erfolgt nunmehr im Brutschrank sehr rasch Bakteriolyse (oder Hämolyse). Der Ambozeptor ist also in der Kälte von den Bakterien (Blutkörperchen) gebunden worden. Dementsprechend ist das abzentrifugierte Serum frei von Ambozeptor, enthält aber das noch unverbrauchte Komplement. Denn, wie ein weiterer Versuch lehrt, werden Bakterien (oder Blutkörperchen) von diesem Serum erst nach Vermischung mit einem spezifischen Ambozeptor gelöst.

Der Ambozeptor wird im Gegensatz zum Komplement nicht verbraucht, wie aus Untersuchungen von Radziewsky³⁸⁾ und Pfeiffer u. Friedberger³⁹⁾ klar hervorgeht. Man kann nämlich einmal feststellen, daß auch bei einer tödlich verlaufenden Infektion während der ganzen Dauer des Krankheitsprozesses Bakterien zugrunde gehen, was kaum der Fall sein könnte, wenn eine Erschöpfung der Ambozeptoren einträte. Vor allen Dingen aber konnten Pfeiffer u. Friedberger zeigen, daß Choleravibrien, die längere Zeit in einer mit Choleraserum versetzten Bouillon gezüchtet waren, die bakteriolysische Kraft des Serums nicht im geringsten herabgesetzt hatten. Die genaue Auswertung des Serums ergab noch nach Wochen fast unveränderten Antikörpergehalt.

Die Bindung zwischen Komplement, Ambozeptor und Bakterienzelle vollzieht sich nach quantitativen Verhältnissen, wenn auch keineswegs mit der gleichen Gesetzmäßigkeit, wie wir sie bei Toxin und Antitoxin kennen gelernt haben. Das Gesetz der Multipla hat bei der Ambozeptorenwirkung keine Geltung, wohl aber macht sich die Bedeutung der Mengenverhältnisse nach anderer Richtung hin bemerkbar. Beobachtungen von Löffler u. Abel⁴⁰⁾, Leclainche u. Morel⁴¹⁾, Pfeiffer^{41a)}, Neisser u. Wechsberg⁴²⁾ u. a. weisen unzweifelhaft darauf hin, daß bei der Bakteriolyse (auch Hämolyse) ein gewisses Optimum des Ambozeptorgehaltes besteht. Ein großer Überschuß von Immunsrum wirkt ebenso unvollkommen wie eine zu geringe

Menge, und man kann sich sowohl im Tierexperiment wie im Reagenzglasversuch leicht davon überzeugen, daß ein hochwirksames bakteriolytisches Serum versagt, wenn man die Dosis über ein bestimmtes Maß hinaus steigert. Besonders deutlich tritt diese Erscheinung bei Heilversuchen zutage. Neisser u. Wechsberg haben dieses Phänomen als „Komplementablenkung“ bezeichnet. Sie nahmen an, daß die in großer Überzahl vorhandenen Ambozeptoren das nicht in entsprechender Menge zur Verfügung stehende Komplement an sich reißen, so daß nun die Bakterien sich zum Teil nur mit komplementfreien Ambozeptoren beladen können. Wir werden sehen, daß eine Ablenkung des Komplements in der Tat wohl als Ursache der erwähnten paradoxen Erscheinung angesehen werden muß, wenn die Ablenkung wahrscheinlich auch in etwas anderer Weise zustande kommt, als Neisser u. Wechsberg ursprünglich glaubten.

Bedeutung der Bakteriolyse für die Immunität.

In den bakteriolytischen Immunkörpern besitzt der infektionsfeste Organismus eine seiner wichtigsten Schutz Waffen. Dies ergibt sich schon auf den ersten Blick aus der Tatsache, daß Individuen, die eine zu antibakterieller Immunität führende Spontanerkrankung überstanden haben, in ihrem Blute über mehr oder minder reiche Mengen spezifisch baktericider Substanzen verfügen. Es ist bekannt, daß z. B. Cholera- und Typhusrekonvaleszenten sehr frühzeitig ein bakteriolytisches Serum liefern, und daß diese Eigenschaft der Körpersäfte verhältnismäßig lange Zeit erhalten bleibt. Aber auch Tiere, die wir mit Bakterien der Cholera-, Typhus-, Paratyphusgruppe usw. behandeln, reagieren so gut wie ausnahmslos mit der Erzeugung baktericider Immunstoffe. Das regelmäßige Auftreten im Gefolge bestimmter Infektionen spricht somit wohl von vornherein für die wichtige Rolle, welche den Bakteriolytinen bei dem Überstehen eben dieser Krankheiten und dem Zustandekommen der Immunität zufällt. Bewiesen wird dieser Zusammenhang aber geradezu durch den Pfeifferschen Versuch. Er zeigt uns, daß die Bakterien in dem aktiv oder passiv immunisierten Organismus der Auflösung durch die zellfreien Körpersäfte anheimfallen.

Gegen die aus der Pfeifferschen Reaktion gezogenen Schlußfolgerungen sind von verschiedenen Seiten freilich Einwendungen erhoben worden, ja selbst nach ihrem tatsächlichen Inhalt hat man die Angaben Pfeiffers zu bekämpfen gesucht. In letzterer Hinsicht ist namentlich von Metschnikoff darauf aufmerksam gemacht worden, daß die Bakterienvernichtung keineswegs immer und ausschließlich auf dem Wege der Granulabildung und Bakteriolyse erfolge, daß bei den Vorgängen in der Bauchhöhle der Meerschweinchen vielmehr schon von Anfang an eine mehr oder minder lebhaftere Phagocytose konstatiert werden könne. Ferner aber haben verschiedene Forscher, zuerst wohl Gruber, besonders betont, daß mit der nach der Pfeifferschen Methode nachgewiesenen Einschmelzung und Auflösung die Bakterien nun keineswegs etwa endgültig aus dem Körper oder auch nur aus der Peritonealhöhle eliminiert seien.

Innerhalb gewisser Grenzen sind diese Beobachtungen in der Tat zutreffend. Um auf den zuletzt erwähnten Einwand zunächst einzugehen, so kann es gelegentlich vorkommen, daß z. B. ein Meerschweinchen nach intraperitonealer Injektion einer Mischung von Choleravibrionen und Immunsérum

nach $\frac{1}{2}$ oder 1 Stunde ein scheinbar steriles Exsudat liefert und trotzdem später noch der Infektion zum Opfer fällt. Dabei pflegt es sogar nachträglich wieder zu einer lebhaften Vermehrung der Vibrionen zu kommen. Es müssen also offenbar eine Anzahl von Bakterien der Auflösung entgangen sein, obwohl man bei der gewöhnlichen Art der Untersuchung in der Peritonealflüssigkeit hiervon nichts zu entdecken vermochte. Ein solches Verhalten spricht aber natürlich in keiner Weise gegen die Bedeutung der Bakteriolyse, zeigt vielmehr nur, daß in derartigen Fällen die verwendete Serumdosis eine zu geringe gewesen ist, oder aber, daß die betreffenden Tiere trotz Abtötung der Bakterien einer Vergiftung durch das spezifische Bakterienprotein zum Opfer gefallen sind. Wir müssen nämlich, wie später noch näher gezeigt werden wird, bei den Bakterien der Cholera- und Typhusgruppe, sowie bei den übrigen ähnlichen Arten, stets die geradezu paradoxe Erscheinung im Auge behalten, daß die Auflösung der Bakterien das in dem Protoplasma aufgespeicherte spezifische Gift (Protein bzw. Endotoxin) in Freiheit treten läßt und daher zunächst für den Organismus eine gewisse Schädigung mit sich bringt. Die Bakteriolyse aus diesem Grunde aber etwa überhaupt als einen schädlichen Vorgang aufzufassen und als eine direkte Gefahr für den Organismus hinzustellen, wie es von mancher Seite versucht wird, ist natürlich ungerechtfertigt, übertrieben und eine unzulässige Verallgemeinerung.

Anders steht es mit der Behauptung, daß die Pfeiffersche Reaktion stets mit phagocytären Prozessen Hand in Hand geht. Metschnikoff⁴³⁾ hat gezeigt, daß, wenn man ein Meerschweinchen zu einer Zeit, in der die Bakterien in der Bauchhöhle vollkommen aufgelöst scheinen, tötet, immer noch reiche Bakterienmengen auf der Oberfläche des Peritoneums, insbesondere am Netz, nachgewiesen werden können. Sie befinden sich hier im Innern von Leukocyten, die nach der Aufnahme der Bakterien zu größeren Haufen verkleben und sich an den Peritonealwandungen festheften. Bei der Untersuchung des Exsudates im hängenden Tropfen nach der Pfeifferschen Methode entziehen sich diese mit Bakterien reichlich gefüllten Phagocyten daher der Beobachtung. Nur wenn man von der Netzoberfläche der in verschiedenen Stadien getöteten Tiere gefärbte Ausstrichpräparate anfertigt, kann man sich von dem Vorhandensein und dem Umfange phagocytärer Wirkungen überzeugen. Neufeld u. Hüne⁴⁴⁾ bestätigen neuerdings diese Angaben. Metschnikoff sucht der Phagocytose sogar die Hauptrolle bei dem Untergang der Bakterien beizumessen und betrachtet das Pfeiffersche Phänomen gewissermaßen nur als einen durch die besonderen experimentellen Verhältnisse künstlich geschaffenen Ausnahmefall. Die Auflösung der Bakterien stellt hier nach seiner Auffassung nichts weiter dar, als eine Phagocytose, die sich außerhalb der Leukocyten vollzieht. Es werden, wie er glaubt, bei der Anordnung des Pfeifferschen Versuches von vornherein eine große Menge von Leukocyten geschädigt und aufgelöst, so daß die nun infolge „Phagolyse“ in Freiheit tretenden Leukocytenstoffe in der Peritonealflüssigkeit die gleiche bakterienverdauende Wirkung ausüben vermögen, wie sonst innerhalb des Zellprotoplasmas. Er betrachtet, mit anderen Worten, die Bakteriolyse des Serums und die baktericiden Leukocytenstoffe als identische Substanzen. Als besonderer Beweis wird von Metschnikoff die Beobachtung angeführt, daß das Pfeiffersche Phänomen ausbleibt, sobald die Mischung von Kultur und Immunserum nicht intraperitoneal, sondern in das Unterhaut-

zellgewebe eingespritzt wird. Auch Bail hat in letzter Zeit die entscheidende Bedeutung des Pfeifferschen Versuchs und damit der Bakteriolyse überhaupt in Zweifel gezogen. Er geht zwar von anderen Anschauungen und Voraussetzungen als Metschnikoff aus, gelangt aber doch schließlich zu Schlüssen, welche der Metschnikoffschen Lehre zum mindesten sehr nahe stehen. Er ist überzeugt, daß auch bei der Cholera- und Typhusimmunität die „Antiaggressine“ die wichtigste Rolle spielen, also Substanzen, welche die leukocytenfeindlichen Stoffe der Bakterien neutralisieren. Das ist aber im wesentlichen das gleiche, was auch Metschnikoff annimmt, nämlich eine Vernichtung der Bakterien auf dem Wege der Phagocytose (vgl. S. 512).

Es ist das Verdienst von Wright und namentlich Neufeld, in diese Verhältnisse Klarheit gebracht und von neuem gezeigt zu haben, daß die Beobachtungen von Metschnikoff, Bail, auch Gruber u. a. zwar zu Recht bestehen, aber die Bedeutung der Bakteriolyse in keiner Weise herabzusetzen vermögen. Die Bakteriolyse haben mit der Phagocytose nicht das geringste zu tun. Die Phagocytose beruht vielmehr auf der Wirkung ganz anderer antibakterieller Substanzen, der Bakteriotropine (Opsonine), deren besondere Eigenschaften uns später noch genauer beschäftigen werden. Die bakteriolytische Wirkung des Serums muß von der bakteriotropen (opsonischen) auf das schärfste getrennt werden. Daß die Bakteriolyse in vielen Fällen für sich allein imstande ist, die Infektionserreger zu vernichten, ohne hierzu der Mitwirkung der Phagocytose und anderer antibakterieller Kräfte zu bedürfen, unterliegt keinem Zweifel. Inwieweit andererseits diese letzteren den Organismus von den eingedrungenen Krankheitskeimen zu befreien vermögen, sei es für sich allein oder in Verbindung mit bakteriolytischen Vorgängen, das ist teils von der Art der Bakterien, teils von dem Infektionsmodus und der Art der Immunisierung abhängig.

Nur eine Tatsache bereitet dem Verständnis gewisse Schwierigkeiten und schien zunächst die Bedeutung der Bakteriolyse für die Immunität in Frage zu stellen. Es häuften sich nämlich Beobachtungen, aus denen hervorging, daß Tiere trotz großen Reichtums an bakteriolytischen Ambozeptoren oft nicht imstande sind, die Infektionserreger in ihrem Körper abzutöten. So hat man z. B. wiederholt feststellen können, daß Meer-schweinchen, welche nach längerer Vorbehandlung mit Cholera- oder Typhusbakterien hohe Immunität erworben und beträchtliche Mengen von bakteriolytischen Antikörpern in ihrem Serum angesammelt haben, doch bei einer neuen Impfung mitunter unerwarteterweise eingehen. Dabei findet man bei der Sektion in dem peritonitischen Exsudate zahlreiche Bakterien. Noch wunderbarer aber erschienen ursprünglich diejenigen Fälle, in denen man im Körper immuner und anscheinend völlig gesunder Individuen selbst längere Zeit nach einer Impfung bzw. nach Überstehen einer Spontanerkrankung mehr oder minder reiche Bakterienmengen antrifft, ohne daß die stark antibakteriellen Kräfte des Blutes eine Wirkung zu äußern vermögen. Bei den Spirochätenkrankheiten kommt etwas derartiges gar nicht selten vor, aber auch sonst, z. B. bei Typhus, Diphtherie u. a. finden wir recht oft, daß Personen, welche eine Infektion überstanden haben, trotz stark baktericider Kraft ihres Serums noch lange Zeit mit den spezifischen Krankheitserregern behaftet bleiben. Ganz besonders spielen diese Verhältnisse bei den Infektionserregern aus der Klasse der Protozoen eine Rolle. Ähnlich wie bei bakteriellen Infektionskrankheiten stoßen wir also auch hier auf die paradoxe Erscheinung,

daß Individuen in ihrem Körper, speziell in ihrem Blute, reiche Mengen von lebenden und virulenten Keimen beherbergen können, während ihr Serum stark mikrobicid wirkt. Mit dem Blute derartiger Tiere läßt sich die Infektion auf andere Individuen übertragen, zugleich aber verleiht das keimfreie Serum der nämlichen Tiere vermöge seiner mikrobiciden Eigenschaften Immunität. Für Trypanosomenkrankheiten, wie Tsetse (R. Koch⁴⁵), Schilling⁴⁶), Kleine u. Möllers⁴⁷), Surra (Schilling) und Mal de Caderas (Franke⁴⁸)), ist dies festgestellt, und auch bei einer Reihe von Piroplasmen (Kossel, Schütz, Weber u. Miessner⁴⁹), Kleine⁵⁰), Theiler⁵¹), Nuttall⁵²) u. a.) sind analoge Beobachtungen gemacht worden. Die Erklärung dieses merkwürdigen Phänomens ist dadurch gegeben, daß sich zeigen ließ, daß die Bakterien bzw. infektiösen Protozoen ihrerseits eine Unempfindlichkeit für die baktericiden und mikrobiciden Stoffe des Serums erwerben können, derart, daß sie sich bei längerem Aufenthalt im Körper eines immunen Tieres oder bei längerer Berührung mit einem Immuns Serum an die feindlichen Stoffe gewöhnen und von ihnen nicht mehr abgetötet werden. Schon Eisenberg⁵³) hatte wohl als erster diesen Zusammenhang erkannt und zum Ausdruck gebracht, namentlich aber haben die Untersuchungen von Trommsdorff⁵⁴) und Cohn⁵⁵) für Typhusbacillen den Beweis geliefert, daß die Bakterien selbst gegenüber dem hochwertigsten Immuns Serum widerstandsfähig werden können. Cohn hat für diese Eigenschaft der Bakterien die treffende Bezeichnung „Serumfestigkeit“ vorgeschlagen, auch sonst die genauere Analyse der an den serumfesten Bakterien etwa nachweisbaren Veränderungen mit besonderer Gründlichkeit durchgeführt. Bezüglich der Spirochäten liegen entsprechende Beobachtungen aus neuerer Zeit von Mantefel⁵⁶) vor. Auch der Untersuchungen von Sacharoff⁵⁷), Sawtschenko⁵⁸), Danysz⁵⁹) und namentlich Löhlein⁶⁰) und Gruber⁶¹) über die Ursachen der Virulenz der Milzbrandbacillen und deren Gewöhnung an die schädlichen Wirkungen der Körpersäfte ist in diesem Zusammenhange zu gedenken (vgl. S. 514). Vor allen Dingen aber erinnern die erwähnten Befunde an die außerordentlich interessanten und bedeutsamen Feststellungen Ehrlichs⁶²) über die Züchtung „arzneifester“ Trypanosomenstämme, d. h. die Gewöhnung mancher Trypanosomenstämme an Atoxyl und andere Präparate (Trypanrot, Trypanblau).

Wenn also die baktericiden, spirillociden, trypanociden usw. Eigenschaften des Serums im infizierten Organismus bisweilen nicht zur Wirkung gelangen können, so ist damit ihre Bedeutung für gewisse Immunitätsformen in keiner Weise erschüttert. Es geht aus den besprochenen Untersuchungen eben nur hervor, daß die Bakteriolyse (Cytolyse) mitunter an der Serumfestigkeit der Infektionserreger scheitert, und daß das infizierte Individuum nun entweder der Infektion erliegt oder aber mit Hilfe anderer Schutzmittel Immunität erwirbt. In letzterer Hinsicht sind gerade einige Beobachtungen bei Milzbrand (Sobernheim⁶³)), Hühnercholera und Streptokokken (Weil⁶⁴), Hunte-müller⁶⁵)), und Staphylokokken (Pröscher⁶⁶)) recht interessant, die zeigen, daß bei immunisierten Tieren im Anschluß an eine Impfung große Bakterienmengen längere Zeit im Körper anwesend bleiben können, ohne irgend welche Krankheitserscheinungen hervorzurufen, und zwar obwohl das Serum der Tiere weder baktericide noch antitoxische Fähigkeiten besitzt. Das sind Fälle, in denen andere Ursachen für die Immunität in Betracht kommen. (Ausführliche Literatur bei Eisenberg⁶⁷)).

Die Bedeutung der Baktericidie für die Immunität erfährt durch alle derartigen Feststellungen höchstens eine Einschränkung, nicht aber eine Widerlegung. Wenn der Organismus auch in verschiedener Weise der Infektion entgegentreten kann, so müssen wir unbedingt nach unseren heutigen Erfahrungen anerkennen, daß die Pfeifferschen Bakteriolyse oft ganz allein die Entscheidung herbeiführen. Namentlich bei der Cholera- oder, allgemeiner gesagt, Vibrionenimmunität trifft dies in der Regel zu. Auch bei der Typhusimmunität stehen die Bakteriolyse gewöhnlich im Vordergrund. Doch sind hier gerade nach neueren Feststellungen mitunter andersartige Immunitätsreaktionen mit im Spiele. Daß es selbstverständlich Infektionserreger gibt, denen gegenüber bakteriolytische Antikörper schon deshalb gar nicht in Betracht kommen, weil die Existenz derartiger Stoffe in dem spezifischen Immuneserum nicht nachgewiesen werden kann, bedarf keiner weiteren Darlegungen. Die völlig unberechtigte Verallgemeinerung der Pfeifferschen Befunde, die eben lediglich für die von ihm studierten Verhältnisse der Cholera- und Typhusimmunität und einige verwandte Prozesse Geltung haben, und vor allen Dingen ihre kritiklose Übertragung auch auf solche Fälle, in denen man eine Immunität zwar als eine antibakterielle ansieht, bakteriolytische Antikörper aber nicht nachgewiesen hat, ist naturgemäß nur allzusehr geeignet, die Bedeutung der Bakteriolyse zu diskreditieren. Die Bakteriolyse haben ihren ganz bestimmten Platz in der Reihe der spezifischen antibakteriellen Immunkörper, spielen dort eine Rolle, wo wir sie in dem Serum finden, haben aber z. B. bei der Streptokokken-, Pneumokokken-, Milzbrandimmunität usw. keinerlei Bedeutung. Hier sind bakteriolytische Substanzen in dem Immuneserum nicht vorhanden. Bakteriolytische Ambozeptoren aber einfach für jede antibakterielle Immunität als Ursache anzusprechen, auch wenn man sie nicht findet, ist willkürlich und nicht im Sinne ihres Entdeckers.

Herstellung und Anwendung bakteriolytischer Immunsera. Die Bakteriolyse treten gewöhnlich außerordentlich rasch und zahlreich in dem Serum immunisierter Tiere auf. Schon eine einmalige Injektion geringer Virusmengen ist mitunter imstande, eine erstaunlich starke Antikörperbildung hervorzurufen (Pfeiffer u. Marx¹³), Kolle⁶⁸), Friedberger⁶⁹) u. a.). Durch wiederholte Injektionen und systematische aktive Immunisierung geeigneter Tiere gelingt es meist, Immunsere von hohem bakteriolytischen Werte zu erhalten. Subkutane und intraperitoneale Injektionen scheinen besonders vorteilhaft zu sein, auch intravenöse liefern in der Regel gute Resultate (Mertens⁷⁰)). Nach Kolle⁷¹) ist die Verwendung lebender Kulturen vorteilhafter als diejenige abgetöteter. Demgegenüber konnten Friedberger u. Moreschi⁷²) bei Cholera und Typhus mit Kulturen, die bei 60° abgetötet waren, schon durch Dosen von weit weniger als $\frac{1}{100}$ Öse hohe baktericide und agglutinierende Serumwerte erzielen. Kleine Laboratoriumstiere reagieren erfahrungsgemäß ebenso gut und sicher wie größere Tiere. Für die Darstellung der bakteriolytischen Choleraantikörper hat man nach Pfeiffers Vorgang vielfach mit bestem Erfolg Ziegen benutzt. Es verdient hier nochmals auf die Tatsache hingewiesen zu werden, daß man imstande ist, die zur Serumgewinnung bestimmten Tiere schließlich mit ganz enormen Virusmengen, unter Umständen mit einer oder mehreren „Massenkulturen“ (Kolle) zu behandeln, obwohl die in einem solchen Quantum vorhandenen Bakterienleiber ein ganz bedeutendes Multiplum der für normale Tiere unfehlbar tödlichen Giftdosis enthalten. Da die Immunität gegen Cholera,

Typhus und verwandte Bakterienarten aber eine rein antibakterielle ist und Schutzstoffe gegen die Bakteriengifte (Endotoxine bzw. Proteine) nicht gebildet werden, so liegt hier eben das klassische Beispiel einer Giftgewöhnung vor. Daß dieser Zustand von echter Giftimmunität (Giftfestigkeit) streng geschieden werden muß, hat, wie bereits an früherer Stelle hervorgehoben, R. Pfeiffer von Anfang an mit Nachdruck betont.

Die Bewertung eines bakteriolytischen Immunserums kann nach der Methode Pfeiffers mit einer Genauigkeit ausgeführt werden, die dem für die Antitoxine üblichen Verfahren kaum nachsteht. Ein abgemessenes Quantum einer virulenten Kultur von Cholera vibrios, Typhusbacillen, Paratyphusbacillen usw., am besten 1 Öse einer frischen Agarkultur, wird mit fallenden Mengen des zu prüfenden spezifischen Immunserums versetzt und die Mischung alsdann Meerschweinchen von ca. 300 g Körpergewicht intraperitoneal injiziert. Die Untersuchung des Exsudats läßt ohne weiteres erkennen, welche Serumdosis gerade noch ausreichend ist, innerhalb $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde eine vollkommene Einschmelzung und Auflösung der Bakterien herbeizuführen. Diese Dosis charakterisiert den Grenzwert des Immunserums und wird als der bakteriolytische Titer bezeichnet. Von einem hochwertigen Serum sind unter Umständen noch Bruchteile eines Milligramms bakteriolytisch wirksam. Auch in vitro läßt sich ein baktericides Serum austitrieren, indem man mit Hilfe des Plattenverfahrens ermittelt, welche geringste Menge des inaktivierten Serums unter Zusatz von frischem Komplement eine bestimmte Bakterienzahl aufzulösen und abzutöten vermag. Das Tierexperiment funktioniert indessen sicherer.

Die Anwendung antibakterieller Immunsera zu Schutz- und Heilzwecken läßt im Vergleich mit antitoxischen Serumarten gewisse Mängel erkennen. Eine Immunisierung gelingt zwar im allgemeinen sehr leicht, insbesondere dann, wenn, wie meist im Tierexperiment, als Infektionsmodus die subkutane oder intraperitoneale Injektion gewählt wird. Dagegen wirken gegenüber einer stomachalen Einverleibung der Bakterien selbst die hochwertigsten Immunsera so gut wie gar nicht. Ein Choleraserum, das z. B. in der Menge von 0,001 ccm Meerschweinchen sicher gegen eine intraperitoneale Infektion schützt, ist selbst in der tausendfachen Dosis bei den gleichen Tieren gegenüber den per os eingeführten Vibrios völlig machtlos. Offenbar liegt der Grund hierfür in dem Mangel antitoxischer Fähigkeiten. Die Vibrios sind eben in dem Darmkanal der Einwirkung der Körpersäfte bis zu einem gewissen Grade entzogen, können daher hier ziemlich ungehindert und üppig wuchern und reiche Giftmengen anhäufen. Sobald diese letzteren dann zur Resorption gelangen, geht das Tier rettungslos zugrunde. Bei dem Menschen liegen übrigens, wie namentlich Pfeiffer betont, die Verhältnisse wohl etwas günstiger, und zwar deshalb, weil auch bei den vom Magendarmkanal ausgehenden Infektionen, wie Cholera, Typhus usw., der ganze Krankheitsprozeß sich in der Regel als ein echt infektiöser charakterisiert. Im Gegensatz zum Tierexperiment, wobei man zur erfolgreichen Infektion genötigt ist, sehr erhebliche Bakterienmengen, also von vornherein auch große Giftmengen, in den Magen einzuführen, dringen bei der menschlichen Spontanerkrankung sicher immer nur einige wenige Keime ein, die nun das Epithel der Darmschleimhaut durchdringen und sich alsdann in deren tieferen Schichten festsetzen und vermehren. Aus leicht ersichtlichen Gründen wird auch ein antibakterielles Immunserum hier unter Umständen

etwas ausrichten können, jedenfalls bessere Angriffspunkte haben, als in dem relativ rohen Tierversuch.

Die therapeutische Wirksamkeit antibakterieller (bakteriolytischer) Immunsera von der Art des Cholera- oder Typhusserums ist zeitlich sehr eng begrenzt. Schon bei den ersten Untersuchungen fiel es auf, daß ein Cholera-serum, das bei Meerschweinchen prophylaktisch äußerst wirksam war, so gut wie gar keine Heilkraft besaß (Pfeiffer u. Wassermann⁷³), Sobernheim⁷⁴). Es gelang, infizierte Tiere immer nur noch nach $\frac{1}{2}$ oder höchstens 1 Stunde zu retten; von diesem Zeitpunkt ab aber versagte die Wirkung selbst der besten Sera vollständig. Die Erklärung schien eine sehr nahe-liegende zu sein. Das antibakterielle Serum kann offenbar nur so lange lebensrettend wirken, als die Abtötung der Bakterien dem Körper Nutzen und Heilung bringt; in dem Augenblick aber, wo eine tödliche Giftmenge bereits im Körper vorhanden ist, kann das wirksamste Immunserum nicht mehr helfen. Das Tier geht auch nach Abtötung der Bakterien an der Intoxikation schutzlos zugrunde. Daß diese Deutung das Richtige trifft und z. B. das bisherige völlige Versagen der bakteriolytischen Immunsera bei Heilversuchen an Menschen ausreichend erklärt, kann auf Grund vielfacher Tierexperimente wohl angenommen werden (Pfeiffer⁴), Sobernheim u. Jacobitz⁷⁵). Auf eine andere Möglichkeit der Erklärung ist später durch Wassermann⁷⁶) hingewiesen worden. Im Einklang mit der Ehrlichschen Lehre ist er der Ansicht, daß im infizierten Organismus von Anfang an die Komplemente des Serums in Tätigkeit treten und in dem Kampfe mit den Bakterien ziemlich rasch verbraucht werden. Wird nun ein Heilversuch in der Weise unternommen, daß man dem infizierten Individuum gewisse Mengen eines bakteriolytischen Immunserums injiziert, so finden die spezifischen Ambozeptoren das zur wirksamen Aktivierung erforderliche Komplement nicht mehr in ausreichenden Mengen vor. Mit anderen Worten, der Komplementmangel ist die Ursache für das Versagen bakteriolytischer Immunsera im Heilversuch. Wassermann hat daher vorgeschlagen, die Heilkraft derartiger Sera dadurch zu erhöhen, daß man dem Organismus gleichzeitig größere Komplementmengen zuführt, also außer dem Immunserum noch frisches normales Serum injiziert. Er führt auch Beobachtungen an, wonach diese Methode bei der experimentellen Typhusinfektion der Meerschweinchen gute Heilerfolge gesichert zu haben scheint. Abgesehen davon, daß die theoretischen Voraussetzungen des Komplementmangels tatsächlich nicht immer zutreffen, daß eine Regeneration des Komplements außerordentlich rasch stattfindet (Schütze u. Scheller⁷⁷), und daß somit auch im Tierversuch durch eine Komplementbeigabe die Heilkraft antibakterieller Immunsera keineswegs sicher gesteigert werden kann (Sobernheim u. Jacobitz), betonen Ehrlich⁷⁸), Wechsberg³⁴) u. a. wohl mit Recht, daß die Ergebnisse des Tierversuchs vor allem auf die menschliche Therapie nicht übertragen werden können. Die Komplementmengen, die nach dem Vorschlage Wassermanns dem Menschen injiziert werden müßten, wären ganz enorm und praktisch überhaupt nicht anwendbar. Der richtige Weg wäre vielmehr wohl der, daß man als Heilserum beim Menschen einen Ambozeptor, d. h. also das Immunserum einer Tierart zu finden suchte, das von Menschenserum sicher und möglichst vollkommen komplementiert wird.

Literatur.

- 1) **v. Behring u. Nissen**, Zeitschr. f. Hygiene. 1890. VIII.
- 2) **Lazarus**, Berl. klin. Wochenschr. 1892.
- 3) **Fränkel u. Sobernheim**, Hygien. Rundschau. 1894.
- 4) **Pfeiffer u. Issaëff**, Deutsche med. Wochenschr. und Zeitschr. f. Hygiene. 1894. XVII.
Pfeiffer, Zeitschr. f. Hygiene. 1895. XVIII, XIX, XX.
Vgl. weitere Literatur bei
Friedberger, Kolle-Wassermann. 1904. IV.
- 5) **Bordet**, Annal. Pasteur. 1895 u. 1896.
- 6) **Metschnikoff**, Annal. Pasteur. 1895.
- 7) **v. Baumgarten**, Die Hämolyse (Ehrlich) vom Gesichtspunkt osmot. Störungen betrachtet. Braunschweig, Vieweg 1901.
— Berl. klin. Wochenschr. 1901.
— Arb. a. d. path. Instit. zu Tübingen. 1905. V.
- 8) **Rössle**, Münchener med. Wochenschr. 1904.
- 9) **Friedberger**, Zentralbl. f. Bakt. Orig. 1904. XXXVII. u. Archiv f. Hygiene. 1906. LV.
- 10) **Leuchs**, Archiv f. Hygiene. 1905. LIV.
- 11) **Friedberger**, Kolle-Wassermann. 1904. IV.
- 12) **Pfeiffer u. Proskauer**, Zentralbl. f. Bakt. 1896. XIX.
- 13) — u. **Marx**, Deutsche med. Wochenschr. u. Zeitschr. f. Hyg. 1898. XXVII.
- 14) **Wassermann**, Berl. klin. Wochenschr. 1898.
- 15) **Castellani**, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. XXXVII.
- 16) **Deutsch**, Ann. Pasteur. 1899.
- 17) **Wassermann u. Citron**, Zeitschr. f. Hygiene. 1905. L.
- 18) **Ehrlich**, Gesammelte Arbeiten z. Immunitätsforschung. Berlin, Hirschwald 1904.
Vgl. auch **Ehrlich u. Morgenroth**, Berl. klin. Wochenschr. 1899, 1900, 1901.
- 19) **Bordet**, Annal. Pasteur. 1898 u. 1899. **Bordet u. Gay**, ebendasselbst. 1906.
- 20) **Metschnikoff**, Kolle-Wassermann. IV.
- 21) **Gruber**, Münchener med. Wochenschr. 1901.
- 21 a) **Landsteiner u. v. Eisler**, Zentralbl. f. Bakt. Orig. 1905. XXXIX.
— u. **Ehrlich**, ebendasselbst 1907. XLV.
- 22) **Buchner**, Arch. f. Hygiene. 1893. XVII.
- 23) **Friedberger**, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 41.
- 24) **Gay**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. XXXIX u. 1906. XL.
- 25) **Sachs**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. XL. Vergl. auch **Ehrlich u. Sachs**, Berl. klin. Wochenschr. 1902.
- 26) **Ferrata**, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 13.
- 27) **Sachs u. Teruuchi**, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 16/19.
- 28) **Brand**, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 34.
- 29) **Ehrlich**, vgl. Nr. 35—37. Auch **Ehrlich u. Marshall**, Berl. klin. Wochenschr. 1902.
- 30) **Buchner**, Berl. klin. Wochenschr. 1901.
- 31) **Bordet**, Annal. Pasteur. 1901. S. 303.
- 32) **Gruber**, l. c.²¹⁾
- 33) **Wilde**, Über d. Beeinflussung d. Alexinwirkung durch Absorption. Habilitationsschrift. München 1902, (Arch. f. Hygiene. XLIV.)
- 34) **Wechsberg**, Zeitschr. f. Hygiene. 1902. XXXIX.
- 35) **Ehrlich u. Morgenroth**, Berl. klin. Wochenschr. 1899 u. 1900.
- 36) — u. **Sachs**, Berl. klin. Wochenschr. 1902.
- 37) **Neisser**, Deutsche med. Wochenschr. 1900. Vergl. auch **Neisser u. Döring**, Berl. klin. Wochenschr. 1901.
- 38) **Radziewsky**, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. XXXVII.
- 39) **Pfeiffer u. Friedberger**, Berl. klin. Wochenschr. 1902.
- 40) **Löffler u. Abel**, Zentralbl. f. Bakt. 1896. XIX.
- 41) **Leclainche u. Morel**, Annal. Pasteur. 1901.
- 41 a) **R. Pfeiffer**, Zeitschr. f. Hygiene. 1895. XX.
- 42) **Neisser u. Wechsberg**, Münchener med. Wochenschr. 1901.
- 43) **Metschnikoff**, l. c.⁶⁾
- 44) **Neufeld u. Hüne**, Arbeiten a. d. Kais. Ges. Amt. 1907. XXV.

- 45) **R. Koch**, Deutsche med. Wochenschr. 1904.
- 46) **Schilling**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1903. XXXIII.
- 47) **Kleine u. Möllers**, Zeitschr. f. Hygiene. 1906. LII.
- 48) **Franke**, Münchener med. Wochenschr. 1905. S. 2059.
- 49) **Kossel, Schütz, Weber u. Miessner**, Arb. a. d. Kais. Ges. Amt. 1903. XX.
- 50) **Kleine**, Deutsche med. Wochenschr. 1905.
- 51) **Theiler**, Zentralbl. f. Bakter., Orig. 1905. XXXVII.
- 52) **Nuttall**, Zentralbl. f. Bakt., Ref. 1905. XXXVI.
- 53) **Eisenberg**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1903. XXXIV.
- 54) **Trommsdorff**, Arch. f. Hygiene. 1901. XXXIX.
- 55) **Cohn**, Zeitschr. f. Hygiene. 1903. XLV.
- 56) **Manteufel**, Arb. a. d. kais. Ges. Amt. 1907. XXVII.
- 57) **Sacharoff**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. XXXVII.
- 58) **Sawtschenko**, Annal. Pasteur. 1897.
- 59) **Danysz**, Ann. Pasteur. 1900.
- 60) **Löhlein**, Zentralbl. f. Bakt., Referate, Beiheft 1906. XXXVIII.
- 61) **Gruber**, ebendasselbst.
- 62) **Ehrlich**, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 9/12.
- 63) **Sobernheim**, Kolle-Wassermann. 1904. IV.
- 64) **Weil**, Arch. f. Hygiene. 1905. LII u. LIV.
- 65) **Huntemüller**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1906. XLII.
- 66) **Pröschner**, ebendasselbst. 1903. XXXIV.
- 67) **Eisenberg**, ebendasselbst. 1907. XLV. H. 1 u. 2.
- 68) **Kolle**, Zentralbl. f. Bakt. 1896. XIX.
- 69) **Friedberger**, Internat. Beitr. z. inneren Med. Festschr. f. E. v. Leyden. Berlin, Hirschwald 1902.
- 70) **Mertens**, Deutsche med. Wochenschr. 1901.
- 71) **Kolle**, vgl. **Kolle u. Hetsch**, Die experiment. Bakteriologie etc. Berlin (Wien), Urban u. Schwarzenberg 1906.
- 72) **Friedberger u. Moreschi**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. XXXIX.
- 73) **Pfeiffer u. Wassermann**, Zeitschr. f. Hygiene. 1893. XIV.
- 74) **Sobernheim**, ebendasselbst.
- 75) — u. **Jacobitz**, Berl. klin. Wochenschr. 1904.
- 76) **Wassermann**, Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 18.
- 77) **Schütze u. Scheller**, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. XXXVI.
- 78) **Ehrlich**, Croonian lecture. 22. März 1900.

2. Oponine (Wright) und Bakteriotropine (Neufeld).

Bei der erworbenen aktiven und passiven Immunität ist der Vorgang der Phagocytose unter den verschiedensten Verhältnissen zu beobachten. Es hat daher wohl auch kaum jemals ein Zweifel darüber bestanden, daß die Leukocyten hier irgend eine Rolle spielen müssen. Nur über das Maß ihrer Bedeutung und über den Platz, den man der Phagocytose unter den Schutzvorrichtungen des immunisierten Organismus anzuweisen habe, standen sich seit langer Zeit die Ansichten der Forscher scheinbar unvermittelt gegenüber. Von Metschnikoff und der französischen Schule wurde der Phagocytose die ausschlaggebende Rolle zugeschrieben und die Wirkung aller sonstigen antibakteriellen Substanzen als eine nebensächliche und untergeordnete betrachtet. Man zog aus richtigen Einzelbeobachtungen verallgemeinernde Schlußfolgerungen. Die Feststellung, daß man bei dem immunisierten Tiere die Bakterien oft im Innern der Leukocyten verschwinden sieht, und daß die Phagocytose hier weit energischer einzusetzen scheint als bei normalen Individuen, wurde zur Begründung der erwähnten Anschauung als ausreichend angesehen. Dagegen wurde die Tatsache, daß in vielen Fällen, wie z. B. bei der Cholera- und Typhusimmunität, ein Untergang der Bakterien im immunen

Tierkörper auch ohne Mitwirkung der Leukocyten erfolgen kann, weniger beachtet, bzw. gleichfalls in einer der Phagocytentheorie günstigen Weise zu deuten versucht. Umgekehrt hat man namentlich in den Kreisen der deutschen Immunitätsforscher sich dieser Lehre gegenüber anfänglich stark ablehnend verhalten, eigentlich mehr als uns heute berechtigt erscheint, und der Phagocytose eine lediglich sekundäre Rolle zugeschrieben. Unter dem Eindruck der Pfeifferschen Entdeckung, wonach die Bakterien in den zellfreien Körpersäften des immunisierten Tieres, zunächst ohne jede Beteiligung der Leukocyten, aufgelöst und vernichtet werden, Phagocyten aber nur spärlich und erst in einem verhältnismäßig späten Stadium auf dem Kampfplatze erscheinen, glaubte man eine primäre und ursächliche Bedeutung der Leukocyten für die Immunitätsvorgänge vollkommen ausschließen zu müssen. Man ist damit zweifellos zu weit gegangen und in das andere Extrem verfallen. Erst in den letzten Jahren hat auch die deutsche Forschung der Phagocytose die gebührende Beachtung und Anerkennung entgegengebracht, und man kann den Standpunkt, den wir heute bei vorurteilsloser Betrachtung der vorliegenden experimentellen Feststellungen einzunehmen haben, etwa dahin charakterisieren, daß die Phagocytose bei der erworbenen aktiven und passiven Immunität neben den sonstigen antibakteriellen Schutzmitteln eine gleichwertige und gleichberechtigte Stellung einnimmt. Sie tritt bei manchen Formen der Immunität stark in den Vordergrund und ist hier in der Tat vielleicht der ausschlaggebende Faktor (Streptokokken-, Pneumokokken-, Staphylokokkenimmunität), ist aber in anderen Fällen mit bakteriolytischen Wirkungen der zellfreien Körpersäfte in wechselndem Verhältnis vereinigt und sogar meist von untergeordneter Bedeutung (Typhus-, Choleraimmunität u. a.).

Die Würdigung, welche der Phagocytose als einem nicht unwichtigen Schutzmittel des immunisierten Organismus heute wohl ziemlich allgemein zuteil geworden, ist wesentlich durch die Fortschritte der experimentellen Forschung begründet. Neue Tatsachen sind aufgedeckt worden, welche uns die Bedingungen für die gesteigerte Leistungsfähigkeit der Leukocyten im immunen Tiere erklärlich machen und vor allen Dingen über den bis dahin völlig unverständlichen, streng spezifischen Charakter der Phagocytose Licht verbreiten. Die Untersuchungen von Wright¹⁾, Neufeld²⁾, Gruber³⁾ und Löhlein⁴⁾ seien hier in erster Linie genannt. Es mußte gegen Metschnikoff und seine Schule ja stets der Einwand erhoben werden, daß die Phagocytentheorie uns über das geradezu rätselhafte elektive Verhalten der Leukocyten zu den Bakterien, also über den eigentlichen Kardinalpunkt des ganzen Immunitätsproblem es im unklaren ließ. Es war nicht zu verstehen, weshalb z. B. ein gegen Cholera immunisiertes Meerschweinchen, das für jede andersartige Vibrioneninfektion volle Empfänglichkeit besitzt, durch Leukocyten ausgezeichnet sein soll, die lediglich echte Choleravibrionen aufzunehmen und zu verdauen vermögen, andere Vibrionen aber, selbst nächststehende und nur mit Hilfe feinsten biologischer Reaktionen unterscheidbare, nahezu völlig unberührt lassen. Metschnikoff hat sich hier durch die Hypothese zu helfen gesucht, daß der immunisierte Organismus über Stoffe verfüge, welche die Leukocyten — natürlich in spezifischer Weise — zu gesteigerter Tätigkeit anstacheln, die „Stimuline“. Ein experimenteller Beweis für die Existenz derartiger Substanzen ist von ihm freilich nicht erbracht worden, und wir werden sehen, daß die neueren Untersuchungen dieser Vorstellung sogar direkt widersprechen.

Bleibt auf dem Gebiete der Phagocytenlehre auch heute noch vieles rätselhaft und der weiteren Forschung zur Klärung vorbehalten, so kennzeichnet doch schon jetzt die Entdeckung spezifischer, phagocytoseanregender Substanzen in dem Serum immunisierter Individuen einen bedeutsamen Fortschritt. Er ist dadurch angebahnt worden, daß man das Verhältnis der Immunstoffe zu den Leukocyten im Reagenzglasversuch unter den verschiedensten Bedingungen genau studierte und so die im Tierkörper beobachteten Vorgänge einer bequemerem experimentellen Analyse zugänglich machte. Zwar lagen schon vereinzelt frühere Untersuchungen in der angedeuteten Richtung vor, doch haben erst die neueren einschlägigen Arbeiten eine systematische Prüfung dieser ganzen Frage unternommen und unsere Kenntnisse nicht unwesentlich gefördert.

Wright erbrachte, unter Anlehnung an eine schon vorher von Leishman geübte Technik, den Nachweis, daß in dem normalen Serum Substanzen vorhanden sind, welche Bakterien, die nicht ohne weiteres von Leukocyten aufgenommen werden können, zur Phagocytose geeignet machen. Wright u. Douglas⁵⁾ führten ihre Untersuchungen fast ausschließlich mit Menschenserum und Menschenleukocyten aus. Staphylokokken, *B. coli*, Pestbacillen, Ruhrbacillen, Tuberkelbacillen u. a. lieferten übereinstimmende Ergebnisse. Werden z. B. virulente Staphylokokken *in vitro* mit gut gewaschenen, also von allen anhaftenden Serumspuren sorgfältig befreiten Leukocyten vermischt, so bleibt auch nach längerer Beobachtung in der Regel jede Phagocytose aus. Hat man die Bakterien jedoch vorher oder gleichzeitig mit gewissen Mengen irgend eines frischen normalen Serums in Berührung gebracht, so kommt es sehr bald zu mehr oder minder lebhaften phagocytären Vorgängen. Es müssen also in dem Serum Stoffe vorhanden sein, welche die Phagocytose begünstigen. Sie sind freilich in einem normalen Serum nicht sehr reichlich zur Verfügung, auch wenig haltbar und werden durch Erhitzen auf 55–60 Grad erheblich geschädigt. Wie aber die weiteren Untersuchungen von Wright u. Douglas ergaben, erfahren diese Substanzen im immunisierten Organismus bzw. bei Personen, die mit abgetöteten Bakterien behandelt werden, eine Vermehrung, die in manchen Fällen eine sehr beträchtliche sein kann. Das Immunserum bewirkt also bei der erwähnten Versuchsanordnung eine weit stärkere, unter Umständen sogar vollständige Phagocytose aller Bakterien. Wright hat die wirksamen Stoffe des normalen und des Immunserums, die er ja für identisch hält, als „Opsonine“ (vom lat. „opsono“ = ich bereite die Nahrungsmittel zur Mahlzeit vor) bezeichnet. Die opsonische Wirkung des Serums besteht nach seiner Auffassung in einer besonderen Präparation der Bakterien. Durch Bulloch u. Atkin⁶⁾, Hektoen u. Ruediger⁷⁾, Lambotte u. Stiennon⁸⁾, Dean⁹⁾ u. a. sind die Wrightschen Angaben im großen und ganzen bestätigt, auch in bezug auf manche Einzelheiten ergänzt und modifiziert worden.

Neufeld gelangte zu ähnlichen Resultaten, nur daß er über die Natur der phagocytosebefördernden Substanzen und besonders über das Verhältnis der normalen zu den immunisatorisch entstandenen Opsoninen ganz andere Vorstellungen gewann, als Wright. Anknüpfend an ältere Untersuchungen von Denys u. Leclef¹⁰⁾, Marchand¹¹⁾ und Mennes¹²⁾ hat er in Gemeinschaft mit Rimpau, Töpfer und Hüne durch eine Reihe von Arbeiten den Beweis für das Vorkommen phagocytosebefördernder Stoffe in dem Serum hochimmunisierter Tiere erbracht und zugleich deren besondere Eigenschaften

in äußerst gründlicher Weise studiert. Sie sind mit den Wrightschen Opsoninen des Immunserums offenbar identisch, doch hat Neufeld ihnen wegen des von Wright ursprünglich nur für die normalen Serumstoffe vorgesehenen Namens (Opsonine) und zur Unterscheidung von diesen eine andere Bezeichnung beigelegt. Neufeld nennt sie „Bakteriotropine“, um damit nichts weiter anzudeuten, als daß sie das Bakterienprotoplasma — und zwar in einer uns zunächst noch völlig unbekannten Weise — umstimmen. Die Untersuchungen Neufelds und seiner Mitarbeiter beziehen sich auf Streptokokken, Pneumokokken, Typhusbacillen, Paratyphusbacillen und Cholerabakterien. Es versteht sich von selbst, daß der Nachweis spezifisch bakteriotroper Wirkungen zur Voraussetzung hat, daß die verwendeten Bakterien nicht schon von den Leukocyten spontan aufgenommen werden, wie dies bekanntlich bei ungenügend virulenten Kulturen der Fall ist. Es wurden von den genannten Forschern daher stets Bakterienstämme benutzt, die an sich nicht phagocytabel waren. (Vgl. ausführliche Literatur bei Sauerbeck¹³.)

Durch die Untersuchungen Neufelds und Wrights und ihrer Mitarbeiter ist uns über Art und Wirkungsweise der Opsonine (Bakteriotropine) das Folgende bekannt. Die einzige Wirkung dieser Immunsbstanzen besteht darin, daß sie die Bakterien für die Phagocytose vorbereiten, ohne daß man imstande ist, an den Bakterien irgend eine Veränderung nach Form, Färbbarkeit, Widerstandsfähigkeit usw. wahrzunehmen. Die mit einem opsonischen (bakteriotropen) Immunserum behandelten Bakterien unterscheiden sich durch nichts von gewöhnlichen Bakterien der gleichen Art und lassen die Wirkung des Serums lediglich daran erkennen, daß sie bei dem Zusammenkommen mit lebenden Leukocyten von den letzteren rasch aufgenommen und verdaut werden. Das bakteriotrope Serum an sich übt im besonderen weder eine agglutinierende noch bakteriolytische Wirkung aus, wenigstens nicht, wenn es sich um ein Immunserum von reiner bakteriotroper Wirkung handelt. Daß bei gewissen Infektionen ein Immunserum neben Bakteriotropinen auch Bakteriolytine und andere Immunkörper enthalten kann, werden wir später noch genauer sehen. Ebenso wenig läßt sich an den mit bakteriotropem Serum behandelten Bakterien eine besondere Empfindlichkeit für Schädigungen allgemeinerer Art erkennen; die veränderte Widerstandsfähigkeit gelangt einzig und allein in dem Verhalten zu den Leukocyten zum Ausdruck.

Die Bakteriotropine charakterisieren sich als Antikörper, welche, gemäß den Anschauungen der Seitenkettentheorie, von den Bakterien gebunden werden. Sie stellen also nicht etwa im Sinne der Metschnikoffschen Stimuline Substanzen dar, welche direkt oder gar allein auf die Leukocyten einwirken und die letzteren zur Phagocytose anregen, sondern wenden sich lediglich an die Bakterienzelle. Hieraus erklärt sich zugleich das streng spezifische Verhalten der bakteriotropen Stoffe. Wir haben entsprechend der Ehrlichschen Betrachtungsweise uns vorzustellen, daß die bakteriotropen Immunstoffe nichts weiter sind, als die abgestoßenen, mit spezifischer Bindungskraft für gewisse Bakteriensubstanzen ausgestatteten Rezeptoren der Körperzellen. Sie besitzen also wie alle übrigen Immunkörper nur zu denjenigen Bakterien, denen sie selbst ihre Entstehung verdanken, eine spezifische Affinität. Der Beweis, daß die Opsonine des Immunserums (Bakteriotropine) in der Tat mit den Bakterien eine feste Bindung eingehen, ist *in vitro* durch die übliche Anordnung des Ehrlich-Morgenrothschen Bindungsversuches leicht zu erbringen. Man hat nur nötig, die Bakterien-

aufschwemmung mit dem Immunsérum zu versetzen, einige Zeit stehen zu lassen, dann zu zentrifugieren und den Bakterienrückstand nochmals mit Kochsalzlösung zu waschen. Bei Zusatz von Leukocyten, welche für sich allein außerstande sind die betreffenden Bakterien aufzunehmen, tritt alsdann die lebhafteste Phagocytose ein. Die bakteriotrope Substanz muß also von den Bakterien fixiert worden sein. Umgekehrt läßt sich aber auch zeigen, daß die Leukocyten nichts von jenem Stoff an sich reißen. Wird nämlich das spezifische Serum mit den Leukocyten in Berührung gebracht und die Mischung einige Zeit bei 37 Grad stehen gelassen, so besitzen die abzentrifugierten und gut gewaschenen Leukocyten absolut keine stärkere phagocytäre Kraft als normale Leukocyten. Von einer Bindung „stimulierender“ Stoffe an die Leukocyten kann somit keine Rede sein. Es verdient in diesem Zusammenhange ferner hervorgehoben zu werden, daß die Leukocyten eines immunisierten Tieres im Phagocytoseversuch absolut nicht stärker wirken, als normale Leukocyten. Das ist bereits vor längerer Zeit durch Denys u. Leclef festgestellt, durch die neueren Arbeiten wieder bestätigt worden. Gegenüber virulenten Bakterien zeigen sich die gut gewaschenen Leukocyten eines immunen Tieres genau so machtlos wie die eines normalen. Erst durch das Eingreifen des bakteriotropen Immunkörpers werden sie zur Aufnahme virulenter Bakterien befähigt. Die Leukocyten verschiedener Tiere und Tierarten verhalten sich hier ganz gleichmäßig; wie überhaupt zu dem Reagenzglasversuch anscheinend jede beliebige Leukocytenart verwendet werden kann, ohne Rücksicht auf die Herkunft des bakteriotropen Serums. Ein z. B. von Kaninchen stammendes Bakteriotropin macht die Bakterien für Meerschweinchen-, Kaninchen-, Menschenleukocyten usw. phagocytabel (Neufeld).

Der bakteriotrope Immunkörper ist, wie zuerst Neufeld u. Rimpau mit Klarheit erkannt und betont haben, resistenter Natur und wird durch Erhitzen auf 60—62 Grad nicht zerstört. Die spezifische Wirkung eines bakteriotropen Immunsérum tritt nach dem Erhitzen genau in der gleichen Form und Stärke zutage, wie vorher. Längere Aufbewahrung, Phenolzusatz usw. schädigen die wirksamen Stoffe ebensowenig.

Welche Teile des Bakterienprotoplasmas dem Bakteriotropin zur Anlagerung dienen, ist bisher nicht mit Sicherheit zu sagen. Neufeld u. Rimpau geben der Erwägung Raum, daß es vielleicht diejenigen Rezeptoren des Bakteriums sein könnten, welche die Träger der Virulenz sind. Daß die Virulenz eines Bakteriums durch den Besitz bestimmter Rezeptoren bzw. besonders zahlreicher Rezeptoren einer bestimmten Art zu erklären sei, ist ja eine Vorstellung, die Pfeiffer¹⁴⁾ experimentell zu begründen gesucht hat. Wenn es somit richtig wäre, daß die Bakteriotropine dadurch wirken, daß sie die für die Virulenz in Betracht kommenden Seitenketten des Bakteriums belegen, so müßte man in weiterer Konsequenz folgern, daß auch nur solche Bakterienarten, die über reichere Mengen derartiger Rezeptoren verfügen, im Tierkörper Bakteriotropine zu erzeugen vermögen. Hierfür scheinen denn auch nach Neufeld u. Rimpau in der Tat einige Beobachtungen bei Streptokokken- und Pneumokokkenstämmen zu sprechen: Eine Immunität läßt sich gewöhnlich leicht mit virulenten, weit unsicherer aber mit schwach-virulenten oder avirulenten Kulturen erzielen.

Die anfänglich viel umstrittene und nicht ganz eindeutig zu beantwortende Frage, ob die Bakteriotropine spezifische Immunsbstanzien besonderer Art darstellen oder aber mit irgend einem der schon bekannten Immunkörper,

wie den Bakteriolytinen oder Agglutininen, identisch seien, ist jetzt zu Gunsten der ersteren Auffassung entschieden. Im besonderen beseitigt die jüngste Veröffentlichung von Neufeld u. Hüne²⁾ jeden Zweifel. Es ist in dieser Arbeit der Beweis geliefert, daß die bakteriotrope Substanz weder mit dem bakteriolytischen Immunkörper, noch mit den Agglutininen, noch auch mit jenem bei der Komplementablenkung wirksamen Faktor (Ambozeptor?) das geringste zu tun hat. Durch sorgfältige quantitative Analyse ist es Neufeld u. Hüne gelungen, die verschiedenen Arten der Antikörper, die ja unter Umständen in einem und demselben Serum nebeneinander vorhanden sein können, mit Sicherheit zu trennen. Sie haben festgestellt, daß der bakteriolytische und der bakteriotrope Titer eines Immunsersums keineswegs miteinander übereinstimmen, und daß z. B. manche Typhussera stark baktericid, aber wenig bakteriotrop wirken können, während in anderen Fällen das Verhältnis umgekehrt ist. Die gleichen Befunde hat Bächer¹⁵⁾ bei Vibrionen erhoben. Vor allen Dingen aber geht der eigenartige und selbständige Charakter der bakteriotropen Immuns substanz daraus hervor, daß gewisse Serumarten, wie Paratyphus-, Streptokokken- und Pneumokokkenserum, eben nur diesen Stoff und keinen anderen Immunkörper enthalten. Wenigstens sind mit unseren bisherigen Methoden keinerlei sonstige antibakterielle oder antitoxische Wirkungen nachweisbar. Im Einklang hiermit steht ferner die Tatsache, daß der bakteriotrope Antikörper nach dem Erhitzen auf 62° durch Zusatz von Komplement, in Gestalt irgend eines normalen Serums, nicht wieder aktiviert werden kann. Dies scheidet ihn also grundsätzlich von dem bakteriolytischen Ambozeptor. Die Aktivierung eines bakteriotropen Immunsersums gelingt einzig und allein durch Leukocyten, und zwar nur durch lebende Zellen. Die zahlreichen Versuche Neufelds, aus den Leukocyten die wirksamen Stoffe durch Mazeration bei 37°, Extraktion mit inaktivem Serum fremder Tierarten, wiederholtes Gefrieren und Auftauen usw. zu gewinnen, sind völlig resultatlos verlaufen. Weder für sich allein, noch nach Hinzufügung des bakteriotropen Serums waren die so erhaltenen Leukocytenstoffe imstande, eine Auflösung der geprüften Bakterienarten, Streptokokken, Pneumokokken u. a. herbeizuführen. Die phagocytäre Wirkung ist in diesen Fällen somit auf das engste an das lebende Protoplasma der Leukocytenzelle geknüpft. Umgekehrt stellt auch für die Leukocyten nur der spezifisch bakteriotrope Immunkörper das die Reaktion auslösende Moment dar. Irgend eine andere Schädigung oder selbst Abtötung der Bakterien ist, wie der Reagenzglasversuch lehrt, nicht imstande sie „phagocytabel“ zu machen. Werden z. B. virulente Streptokokken, welche der Phagocytose Widerstand leisten, vorsichtig abgetötet, so bleibt auch jetzt noch jede Phagocytose aus. Erst nach dem Zusatz des entsprechenden Immunsersums können die abgetöteten Bakterien von den Leukocyten aufgenommen werden.

Bezüglich der Frage, ob die in dem Immuns Serum in reichen Mengen vorkommenden bakteriotropen Stoffe mit den Opsoninen des normalen Serums identisch sind, müssen wir wohl heute den von Neufeld vertretenen verneinenden Standpunkt einnehmen. Es stehen sich in dieser Beziehung die Ansichten von Wright und Neufeld diametral gegenüber. Wright ist ja, wie erwähnt, zu seinen ganzen Anschauungen und Schlüssen gelangt, indem er von der Untersuchung des normalen Serums ausging und hier zuerst eine „opsonische“ Substanz entdeckte. Er vertritt auch jetzt noch die Meinung, daß das Opsonin des normalen Serums und des Immunsersums identische

Stoffe seien, nur mit dem Unterschiede, daß durch den Akt der Immunisierung die wirksame Substanz eine sehr beträchtliche Vermehrung und spezifische Steigerung ihrer Leistungsfähigkeit erfahre. Er nimmt damit einen Standpunkt ein, der bezüglich anderer Antikörper, wie der Antitoxine, Bakteriolyse, Agglutinine usw. ja auch von mancher Seite geteilt wird. Demgegenüber betont Neufeld wohl mit Recht, daß gewisse Differenzen, namentlich das Verhalten bei Anwendung höherer Temperaturen, zu einer Trennung der normalen und der immunisatorisch entstandenen Opsonine zwingen. Während das Opsonin (Bakteriotropin) des Immunserums durch Erhitzen auf 60—62°, Phenolzusatz usw. eine Einbuße an Wirksamkeit nicht erleidet und sich damit als ziemlich resistent erweist, seine spezifische Kraft überdies Monate und Jahre lang bewahrt, wird der opsonische Effekt des normalen Serums, der an sich schon verhältnismäßig schwach zu sein pflegt, durch eine Temperatur von 60° vollkommen aufgehoben. Nach ihren letzten Untersuchungen sprechen Neufeld u. Hüne sogar die Ansicht aus, daß das Wrightsche Opsonin des Normalserums nichts weiter als das thermolabile Komplement sei. Sie haben wenigstens feststellen können, daß alle Mittel und Methoden, welche das Komplement zerstören bzw. aus dem Serum entfernen, zugleich die Opsoninwirkung aufheben. Außer dem Erhitzen vermochte auch Zusatz von Hefe, sowie Erzeugung eines Serumpräzipitates mittels spezifischen Antiserums die Opsonine unwirksam zu machen; die bakteriotropen Stoffe des Immunserums blieben bei der gleichen Behandlungsweise ungeschwächt erhalten. Möge man nun diese Beobachtungen zur Identifizierung des Normalopsonins mit dem Komplement als ausreichend erachten oder nicht, so wird man jedenfalls darin Neufeld beistimmen müssen, daß wir die Opsonine des normalen Serums und die bakteriotropen (opsonischen) Substanzen des Immunserums als verschiedene Körper zu betrachten haben.

Die Anschauungen Neufelds werden übrigens durch Levaditi und seine Mitarbeiter¹⁶⁾ gestützt. Auch die Versuche dieser Forscher sprechen für eine weitgehende Übereinstimmung, wenn nicht Identität der Normalopsonine mit dem Buchnerschen „Alexin“ (Komplement) und liefern zugleich, in Bestätigung der Neufeldschen Angaben, den Beweis für die qualitative Verschiedenheit der Bakteriotropine („Immunopsonine“) und Normalopsonine. Levaditi und Roché fanden nämlich, daß die phagocytosebefördernde Wirkung des normalen Rattenserums für *Recurrentespirochäten* durch Erhitzen auf 60° zerstört wird, während diejenige des Immunserums bei dem gleichen Eingriff unverändert erhalten bleibt. Muir u. Martin¹⁷⁾ konnten gleichfalls für Opsonine und Komplemente ein ganz übereinstimmendes Verhalten konstatieren.

Die hier entwickelten Anschauungen über die Bedeutung der Bakteriotropine für das Zustandekommen der Phagocytose im aktiv oder passiv immunisierten Tiere lenken die Aufmerksamkeit auf die Bailsche Aggressinlehre. Wenn auch über manchen Punkt der von Bail aufgestellten Theorie noch die wünschenswerte Klarheit fehlt und vor allen Dingen die von ihm für die Existenz besonderer Aggressine angeführten Argumente bisher nicht völlig beweiskräftig erscheinen, so sind andererseits die Bailschen Feststellungen über die Aggressinimmunität sehr beachtenswert. Die von Wassermann, Citron u. a. in dieser Hinsicht gegen Bail erhobenen Einwände und die völlige Ablehnung der von ihm erkannten besonderen Art von Immunität

(Aggressinimmunität) dürften entschieden nicht gerechtfertigt sein. Auf die Frage der Aggressine soll an dieser Stelle nicht nochmals eingegangen werden (vgl. hierüber Kap. Infektion u. dieses Kap., S. 451). Die Immunität, welche sich mit Hilfe der Bakterienaggressine bei Tieren erzeugen läßt, ist nach Bail von der hauptsächlich bekannten und beststudierten Form antibakterieller Immunität, der bakteriolytischen, grundsätzlich verschieden. Sie beruht eben nicht auf bakteriolytischen Vorgängen, sondern auf einer „Antiaggressinwirkung“, besteht also darin, daß das Serum des immunisierten Tieres Stoffe enthält, welche die leukocytenfeindlichen Aggressine der virulenten Bakterien unwirksam machen. Die Folge davon ist, daß nunmehr die ihrer Angriffswaffe beraubten Bakterien von den Leukocyten auf dem Wege der Phagocytose leicht vernichtet werden können. Die Bailsche Aggressinimmunität ist, wie man sieht, in letzter Linie nichts weiter als eine auf spezifischer Phagocytenwirkung beruhende Immunität. Die experimentellen Grundlagen dieser Lehre sind von Bail¹⁵⁾ und seinen Mitarbeitern (Weil, Kikuchi, Hoke, Salus, Nakayama u. a.) in einer Reihe sorgfältiger Arbeiten niedergelegt und beziehen sich auf die verschiedensten Bakterienarten, wie Cholera, Typhus, Dysenterie, Hühnercholera, Staphylokokken, Streptokokken, B. Coli, Heubacillus. Da nach Bails Ermittlungen die Antiaggressine nicht die Leukocyten direkt beeinflussen, sondern ihre Wirkung gegen die Bakterien, und zwar gegen deren Aggressine richten und so erst indirekt phagocytäre Prozesse auslösen, so leuchtet hier auf den ersten Blick die weitgehende Übereinstimmung mit den Immunopsininen bzw. Bakteriotropinen von Wright und Neufeld ein. Auch Bail sieht in den Beziehungen zwischen dem Antiaggressin und dem Aggressin die Erklärung für den spezifischen Charakter der Phagocytose. Ebenso kann man in der Auffassung Neufelds, wonach die Bakteriotropine die für die Virulenz bedeutsamen Rezeptoren der Bakterienzelle belegen und neutralisieren, vielleicht nur einen anderen Ausdruck für die Vorstellung erblicken, die Bail mit dem Begriffe der Aggressin- oder Antiaggressinwirkung verbindet. Daß trotzdem zwischen der Bailschen Aggressinimmunität und der auf bakteriotropen Wirkungen beruhenden Immunität gewisse Differenzen bestehen, soll nicht geleugnet werden. Ob diese aber so einschneidend sind, um damit die beiden Zustände als grundsätzlich verschieden zu kennzeichnen, wird durch weitere Untersuchungen aufgeklärt werden müssen. Zunächst spricht vieles für ihre Identität. Die divergierenden Ansichten und Befunde Bails und seiner Anhänger einerseits, Wrights und Neufelds andererseits können, um dies nicht unerwähnt zu lassen, zum Teil wohl durch die verschiedene Versuchsanordnung erklärt werden. Während nämlich die letztgenannten Forscher größtenteils ihre Experimente im Reagenzglase vorgenommen haben, beziehen sich die grundlegenden Feststellungen Bails in der Hauptsache auf Beobachtungen im Tierkörper. Man darf es sogar vielleicht als eine gegenseitige glückliche Ergänzung bezeichnen, daß die Resultate des Tierexperimentes mit denen des Reagenzglasversuches im großen und ganzen eine so außerordentliche Übereinstimmung verraten. Wenn Bail mit Entschiedenheit dagegen auftritt, daß die Aggressine nichts weiter als die von der Bakterienzelle abgetrennten bindenden Atomgruppen, also freie Bakterienrezeptoren seien, und dementsprechend auch leugnet, daß die Antiaggressine, so wie dies Neufeld für die Bakteriotropine vermutet, an die virulenten Seitenketten des Bakterienprotoplasmas verankert werden, so handelt es sich ja hier wesentlich um eine Frage der Auffassung und Deutung. Darin muß man freilich schon

heute Bail zustimmen, daß die von ihm durch die Existenz besonderer Angriffsstoffe, eben der Aggressine, erklärte infektiöse und immunisierende Wirkung der Bakterien nicht einfach auf freie Rezeptoren zurückgeführt werden kann. Der wichtigste tatsächliche Unterschied, der zwischen den Angaben von Bail einerseits und Wright, sowie Neufeld andererseits zu verzeichnen ist, besteht darin, daß Bail zur Erzeugung einer Aggressinimmunität und eines spezifischen Immunserums von Antiaggressincharakter die Verwendung lebender Bakterien für unerläßlich hält. Im Gegensatz hierzu treten nach den Untersuchungen Neufelds die Bakteriotropine auch nach Vorbehandlung mit abgetöteten Bakterien im Blute der immunisierten Tiere reichlich auf, und Wright verwendet sogar ausschließlich zur Steigerung des Opsoningehaltes des Blutes beim Menschen abgetötete Bakterien.

Daß die bakteriotropen Substanzen für die aktive und passive Immunität von Bedeutung sein müssen, geht aus den bisherigen Darlegungen wohl klar genug hervor. Die Experimente Neufelds und seiner Mitarbeiter beziehen sich in der Hauptsache auf Immunsera, die durch geeignete Vorbehandlung kleinerer Tiere im Laboratorium hergestellt waren, während Wright und andere Forscher das Serum von Menschen prüften, die einer spezifischen Therapie mittels bakterieller Produkte unterworfen worden waren. Schon aus dieser Tatsache, d. h. aus den übereinstimmenden Ergebnissen des Tierexperimentes und der Beobachtungen an Menschen, läßt sich der Schluß auf eine wichtige Beteiligung der Immunopsonine bei dem Heilungs- bzw. Immunisierungsprozeß ableiten. Die bereits oben erwähnte Kongruenz, welche sich fernerhin zwischen der im Reagenzglase festzustellenden Phagocytenwirkung und den z. B. in der Peritonealhöhle bei Meerschweinchen zu beobachtenden phagocytären Vorgängen bemerkbar macht, läßt keinen Zweifel, daß die bakteriotrope Wirkung der Immunsera nicht etwa nur ein in vitro sich abspielendes Phänomen ist, vielmehr in gleichem Maße auch innerhalb des lebenden Organismus zur Geltung kommt. Durch vergleichende Untersuchungen konnten im besonderen Neufeld u. Hüne konstatieren, daß die im Reagenzglasversuch ermittelte bakteriotrope Kraft eines Immunserums der im Tierversuch zutage tretenden Schutzwirkung anscheinend parallel geht. Sehr beweisend sind sodann namentlich solche Fälle, wo ein Immunserum, wie Streptokokkenserum, Pneumokokkenserum, Paratyphusserum u. a. im Reagenzglase nur bakteriotrope Wirkungen zu erkennen gibt, aber keinerlei sonstige Antikörper besitzt, und nun auch im aktiv oder passiv immunisierten Tiere lediglich eine starke Phagocytose als einzige Immunitätsreaktion zu beobachten ist. Dies wären zugleich Beispiele für das Vorkommen einer ganz im Sinne Metschnikoffs auf reiner Phagocytenwirkung beruhenden Immunität. Immerhin wird man sich darüber klar sein müssen, daß die Bedeutung der bakteriotropen Substanzen auch mancher Einschränkung bedarf. So ist, wie Löhlein¹⁹⁾ mit Recht hervorhebt, daran zu erinnern, daß die Phagocytose pathogener Keime keineswegs unter allen Umständen zu deren Vernichtung führt. Die Beobachtungen bei Pestbacillen, Milzbrandbacillen u. v. a. lehren zu Genüge, daß virulente Bakterien aus dem Innern der Leukocyten wieder in Freiheit treten und alsdann ungestört ihre infektiöse Wirkung entfalten können. Wissen wir doch namentlich durch die wichtigen Untersuchungen von Löhlein⁴⁾ und Gruber³⁾ über die Phagocytose der Milzbrandbacillen, daß die Bakterien innerhalb des Tierkörpers sehr bald eine charakteristische Veränderung erfahren, derart, daß sie sich mit einer

„Kapsel“ versehen und nun die Fähigkeit erwerben, sich der Aufnahme durch Phagocyten zu widersetzen. Das läßt sich sowohl innerhalb des Organismus wie im Reagenzglasversuch nachweisen. Die „Körperbacillen“ zeigen in dieser Hinsicht also ein völlig entgegengesetztes Verhalten, wie die „Kulturbacillen“. Ähnliche Verhältnisse sind durch Metschnikoff²⁰⁾ und Löhlein²¹⁾ für die Pestbacillen, durch Bordet²²⁾ für Streptokokken, durch Silberberg u. Zeligony²³⁾ für Hühnercholera konstatiert worden. Inwieweit die Bakteriotropine des Immunserums imstande sind, auch diesen phagocytenfesten Körperbacillen entgegenzutreten, sie also innerhalb des infizierten Organismus phagocytabel zu machen, ist bisher noch nicht zum Gegenstand ausreichender experimenteller Prüfung gemacht worden.

Das Urteil über die Bedeutung der bakteriotropen Antikörper läßt sich zur Zeit wohl, ähnlich wie das über die Bakteriolyse, dahin präzisieren, daß sie eine der mannigfachen spezifischen Schutzkräfte des immunisierten Organismus darstellen und bei gewissen Zuständen von Infektionsfestigkeit als antibakterielle Abwehrstoffe wirksam in Kraft treten.

Bewertung und Anwendung bakteriotroper Immunsera.

Den Gehalt eines Immunserums an bakteriotropen Antikörpern bestimmen Neufeld und Wright in verschiedener Weise. Neufeld schließt sich dem für die Wertbestimmung eines antitoxischen oder bakteriolytischen Serums üblichen Verfahren an, vermischt eine bestimmte Bakterienmenge mit fallenden Quantitäten des zu prüfenden Serums und ermittelt auf diese Weise diejenige Serumverdünnung, also diejenige Dosis, welche gerade noch imstande ist, die Bakterien der Phagocytose zuzuführen. Diese Serummenge stellt den bakteriotropen Titer des Serums dar. Wright, dessen Prüfungen sich vorwiegend auf den Menschen erstrecken, bestimmt mittels einer sehr subtilen Methode, unter stets gleichbleibenden Mengen von Kultur, Serum und Leukocyten, die opsonische Kraft eines Serums dadurch, daß er die Zahl der durchschnittlich in einem Leukocyten enthaltenen Bakterien feststellt. Sie ist, wie ihm zahlreiche Versuche bewiesen haben, für das Serum normaler Menschen eine nur wenig schwankende Größe. Durch den Vergleich dieser Zahl mit der für ein Immunserum ermittelten erhält Wright den „opsonischen Index“. Dieser Index gibt also das Verhältnis der opsonischen Wirkung des Immunserums zu der des Normalserums an.

Wright hat den Opsoningehalt des Blutes bei einer ganzen Reihe von Krankheiten, zuerst bei Staphylokokkeninfektionen und Tuberkulose, als Maßstab für den Stand und Verlauf einer Infektion, vor allen Dingen aber für den Erfolg einer spezifischen Therapie herangezogen und bewährt gefunden. Bei Personen, welche unter der Wirkung einer Infektion stehen, ist nach seinen Feststellungen die opsonische Kraft des Serums gegenüber der entsprechenden Bakterienart gewöhnlich unter die Norm gesunken oder höchstens normal, keineswegs aber erhöht. Werden die betreffenden Patienten nun aber mit abgetöteten Kulturen des Infektionserregers behandelt, so tritt alsbald eine beträchtliche Steigerung der opsonischen Serumwirkung ein. Der opsonische Index geht in die Höhe. Hierin glaubt Wright den Ausdruck einer zur Heilung führenden Immunitätsreaktion des Organismus erblicken zu dürfen. Das Neue an der Wrightschen Therapie ist somit nicht die Behandlungsmethode, sondern der Maßstab, den er zur Kontrolle des Er-

folges anwendet. Die Behandlung der Kranken mit totem Bakterienmaterial ist im Prinzip nichts anderes, als die schon von R. Koch vor vielen Jahren vorgeschlagene Tuberkulintherapie, also ein Heilversuch auf dem Wege aktiver Immunisierung. Nur daß Wright statt der sonst als Gradmesser dienenden Antikörper, wie der Antitoxine, Bakteriolyse, Präcipitine, Agglutinine usw. die bakteriotropen Stoffe des Immunserums, die Immunopsonine, mit Vorteil zur Wertbestimmung benutzt.

Über die bei der Herstellung und Anwendung bakteriotroper Immunsera maßgebenden Gesichtspunkte vgl. den Abschnitt „Serumtherapie“.

Literatur.

- 1) **Wright u. Douglas**, Proceed. royal soc. 1904. **LXXII** u. **LXXIII** und 1905 **LXXIV**.
— u. **Reid**, ebendasselbst. 1906. **LXXVII**.
— Brit. med. Journ. 1904.
— **Douglas, Freeman, Wells u. Fleming**, Lancet 1907.
- 2) **Neufeld u. Rimpau**, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Zeitschr. f. Hygiene 1905. **LI**.
— u. **Töpfer**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. **XXXVIII**.
— u. **Hüne**, Arb. a. d. kais. Gesundheitsamt. 1907. **XXV**.
— u. **Bickel**, ebendasselbst. 1907. **XXVII**.
- 3) **Gruber**, Zentralbl. f. Bakt., Ref. Beiheft. 1906. **XXXVIII**.
— u. **Futaki**, Münchener med. Wochenschr. 1906 u. 1907.
- 4) **Löhlein**, Annal. Pasteur. 1905 u. 1906.
— Zentralbl. f. Bakt., Ref. 1906. **XXXVIII**.
- 5) **Wright u. Douglas**, vgl. **Wright**¹⁾.
- 6) **Bulloch u. Atkin**, Proceed. royal soc. 1905. **LXXIV**.
- 7) **Hektoen u. Ruediger**, Journ. of infect. diseases. 1905.
- 8) **Lambotte u. Stiennon**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. **XL**.
- 9) **Dean**, Proceed. royal soc. 1905. **LXXVI**.
- 10) **Denys u. Leclef**, La cellule. 1905. **XI**.
- 11) **Marchand**, Arch. de méd. expériment. 1898. **X**.
- 12) **Mennes**, Zeitschr. f. Hygiene. 1897. **XXV**.
- 13) **Sauerbeck**, Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse. Wiesbaden, Bergmann 1907.
- 14) **Pfeiffer u. Friedberger**, Berl. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 25.
- 15) **Bäcker**, Zeitschr. f. Hyg. 1907. **LVII** u. Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1907. **XLV**. H. 2.
- 16) **Levaditi u. Roché**, Compt. rend. soc. biol. 1907. **LXII**.
— u. **Jnmann**, ebendasselbst.
— u. **Koessler**, ebendasselbst.
- 17) **Muir u. Martin**, Brit. med. Journ. 1906.
- 18) **Bail**, Arch. f. Hyg. 1905. **LII** u. **LIII**.
— Wiener klin. Wochenschr. 1905.
Weil, Arch. f. Hygiene. 1905. **LII** u. 1906, **LIV**.
Kikuchi, ebendasselbst 1905. **LII** u. 1906, **LIV**.
Hoke, Wiener klin. Wochenschr. 1905 u. 1906.
— Zeitschr. f. Hygiene. 1905. **L**.
Salus, Wiener klin. Wochenschr. 1905.
Weil u. Nakayama, Berl. klin. Wochenschr. 1906.
(Die weitere gesamte Lit. vgl. bei **Sauerbeck**¹³⁾).
- 19) **Löhlein**, Münchener med. Wochenschr. 1907. Nr. 30.
- 20) **Metschnikoff**, zit. nach **Löhlein**²¹⁾.
- 21) **Löhlein**, Zentralbl. f. Bakt. Ref., Beiheft. 1905. **XXXVIII**, 32.
- 22) **Bordet**, Annal. Pasteur. 1897.
- 23) **Silberberg u. Zeliony**, zit. nach **Löhlein**¹⁹⁾.

3. Agglutinine.

Als Agglutination bezeichnen wir nach Gruber ein eigenartiges Phänomen, das gewisse Immunsera bei der Berührung mit den homologen Bakterien im Reagenzglase hervorbringen. Schon früher hatte man beobachtet, daß Bakterien unter der Einwirkung des Immunserums in ihrer Form und Entwicklung Veränderungen erfahren, ohne indessen diesem Verhalten eine richtige Deutung und eingehendere Würdigung zuteil werden zu lassen. Charrin u. Roger¹⁾ haben bei dem *B. pyocyaneus*, Metschnikoff²⁾ und Bordet³⁾ bei den Choleravibrionen wohl bereits Reaktionen beschrieben, die ohne Frage mit den heute genau bekannten Vorgängen der Agglutination identisch sind, und auch Pfeiffer⁴⁾ hat die bei dem Typhus- und Cholera-serum im Reagenzglase nachweisbaren Agglutinationswirkungen ursprünglich lediglich als eine verhältnismäßig bedeutungslose Art von Entwicklungshemmung angesehen. Es ist das Verdienst von Gruber, zuerst den selbständigen Charakter des Agglutinationsvorganges erkannt und durch seine in Gemeinschaft mit Durham ausgeführten Untersuchungen die Grundlage für das weitere Studium der Agglutinine und der Agglutination geschaffen zu haben. Die Agglutination wurde von Gruber u. Durham⁵⁾ bei der genaueren Prüfung des Cholera- und Typhusserums entdeckt. Innerhalb kürzester Frist folgten gleichartige bestätigende Beobachtungen von Pfeiffer u. Kolle⁶⁾ für das Typhusserum, und Grünbaum⁷⁾, sowie unabhängig von ihm auch Widal⁸⁾ konnten sehr bald zeigen, daß das Serum erkrankter Menschen, im besonderen das Serum von Typhuskranken, die gleiche spezifisch agglutinierende Wirkung auf Bakterien ausübt, wie das von Tieren im Laboratoriumsversuch gewonnene Immunserum. Seitdem ist eine nahezu unermeßliche und unübersehbare Literatur über diesen Gegenstand erschienen, die das Problem der Agglutination nach den verschiedensten Richtungen geklärt und unserem Verständnis näher gebracht hat (vgl. Paltauf⁹⁾).

Die agglutinierende Wirkung eines Immunserums besteht darin, daß die Bakterien ihrer Beweglichkeit beraubt und zu größeren oder kleineren Verbänden vereinigt, zu Haufen zusammengeballt werden. Diese Erscheinung tritt ein, sobald man die Bakterien mit dem Serum in irgend einer Weise in Berührung bringt, und vollzieht sich sowohl bei gewöhnlicher Zimmertemperatur, wie namentlich besonders rasch und kräftig bei Brütwärme. Man geht, um die Agglutination zur Darstellung zu bringen, am einfachsten so vor, daß man eine Bouillonkultur oder besser eine Bakterienaufschwemmung in Kochsalzlösung mit gewissen Mengen des agglutinierenden Serums vermischt und nun nach einiger Zeit der Betrachtung unterzieht. Bei einem sehr wirksamen, agglutininreichen Serum tritt die Reaktion fast augenblicklich ein, namentlich wenn man das Serum in konzentrierter Form zur Anwendung bringt. Mit einem verdünnten oder an sich nur schwach agglutinierenden ist der Endeffekt mitunter erst nach 1 bis 2stündiger Aufbewahrung der Bakterien bei 37° zu beobachten. Man kann sich von dem Verlauf der Agglutination sowohl durch mikroskopische, wie durch makroskopische Untersuchung überzeugen. Es liegt auf der Hand, daß die mikroskopische Betrachtung uns die ersten Anfänge der Reaktion, wie überhaupt eine schwach agglutinierende Wirkung, früher und deutlicher verraten wird, als die makroskopische Beobachtung. Indessen ist diese Methode gerade wegen ihrer Feinheit stets mit

Vorsicht anzuwenden, weil die Bakterien oft schon normalerweise, sowohl in Bouillonkulturen wie auf der Agaroberfläche, in Form kleiner Verbände auftreten, ein Verhalten, das bei ungenügender Beobachtung eine Agglutination zwar vortäuschen kann, aber natürlich mit der echten, durch spezifische Agglutinine veranlaßten Haufenbildung nicht das geringste zu tun hat. Man tut daher gut, bei der mikroskopischen Prüfung auf Agglutination statt der stärkeren Immersionssysteme lieber schwache Vergrößerungen anzuwenden, wobei erfahrungsgemäß echte Agglutination von nichtspezifischer Aneinanderlagerung einzelner Bakterien leicht unterschieden werden kann. Ratsam ist es auch, möglichst junge Kulturen zu benutzen; hier ist spontane Haufenbildung gewöhnlich noch nicht eingetreten, die Bakterien sind vielmehr meist völlig isoliert. Ausnahmen kommen vor (Friedberger u. Luerssen¹⁰⁾). Die Möglichkeit, den Agglutinationsvorgang makroskopisch festzustellen, beruht darauf, daß die immobilisierten und zusammengeballten Bakterien in der Flüssigkeit allmählich zu Boden sinken. Man sieht daher, daß eine ursprünglich homogene und gleichmäßig getrübe Kultur oder Aufschwemmung bei eintretender Agglutination anfängt sich zu klären, indem die agglutinierten Bakterien in Gestalt von mehr oder minder großen, mit bloßem Auge, ev. unter Zuhilfenahme einer Lupe erkennbaren Flocken ausgeschieden werden. Es entsteht, fast genau wie bei einer chemischen Fällung, ein flockiger Niederschlag. Nach Ablauf der Reaktion und bei Anwendung eines genügend stark agglutinierenden Serums erscheint die Flüssigkeit schließlich vollkommen klar und enthält einen aus den agglutinierten Bakterien bestehenden Bodensatz. Die makroskopische Prüfung der Agglutination kann im Reagenzglas oder nach Pröscher¹¹⁾ besonders zweckmäßig im Uhr- bzw. Blockschälchen vorgenommen werden. Man hat bei der letzteren Methode zugleich den Vorteil, die makroskopische Untersuchung mit der mikroskopischen unmittelbar verbinden zu können, indem man den Inhalt des Schälchens ohne weiteres unter dem Mikroskop mit schwachem System durchmustert. Erwähnt sei endlich noch, daß die agglutinierende Wirkung eines Immuserums sich auch dann äußert, wenn man die Bakterien in dem Serum oder in einer mit Serum vermischten Nährbouillon züchtet. Die Bakterien entwickeln sich in diesem Falle fast genau so üppig, wie in jedem anderen guten Nährboden, nur mit dem Unterschiede, daß sie nicht in Form isolierter und — bei beweglichen Arten — mehr oder minder lebhaft beweglicher Elemente auftreten, sondern von vornherein ein durch Haufenbildung charakterisiertes Wachstum zeigen. Eine derartige Kultur gewährt den gleichen Anblick wie eine Bakterienaufschwemmung, der man nachträglich agglutinierendes Serum hinzugefügt hat, und liefert zugleich den Beweis, daß die Agglutination mit einer Abtötung der Bakterien nicht das geringste zu tun hat. Hierauf wird später noch genauer eingegangen werden.

Ob es sich bei der Agglutination um einen ganz einheitlichen Prozeß handelt, ist mit völliger Sicherheit noch nicht zu entscheiden. Wir können, wie aus den obigen Darlegungen hervorgeht, eigentlich zwei verschiedene Wirkungen bei dem agglutinierenden Serum feststellen, eine immobilisierende und eine agglomerierende. Beide gehen meist Hand in Hand und sind schwer voneinander zu trennen. Es wäre sehr wohl möglich, daß wir es hier mit Äußerungen verschiedenartiger Immunstoffe zu tun haben. Gewisse Beobachtungen machen dies sogar nicht unwahrscheinlich. Man kann nämlich häufig beobachten, daß die eine oder die andere Wirkung in den

Vordergrund tritt, und die Aufhebung der Beweglichkeit mit der Haufenbildung keineswegs parallel zu gehen braucht. Manche Immunsera wirken fast augenblicklich immobilisierend, während eine eigentliche Agglomeration nur langsam und unvollkommen erfolgt. Man kann alsdann auch gewöhnlich feststellen, daß schon ein verhältnismäßig geringfügiger Verdünnungsgrad, etwa 1:50 oder 1:100, genügt, um die typische Agglutinationswirkung des Serums vollkommen aufzuheben, während erheblich stärkere Verdünnungen, z. B. 1:500, 1:1000, noch deutlich einen lähmenden Einfluß auf die Beweglichkeit der Bakterien ausüben. Aber auch das Umgekehrte kommt vor und scheint sogar die Regel zu sein. Man konstatiert nämlich, daß z. B. Cholera-vibrien oder Typhusbacillen bei dem Zusatz agglutinierender Sera sehr rasch zu kleineren und größeren Verbänden zusammenstoßen, ohne zunächst eine erhebliche Beeinträchtigung ihrer Eigenbewegung erkennen zu lassen. Das mikroskopische Bild zeigt mitunter noch ziemlich lebhaft bewegliche und selbst aus dem Gesichtsfeld verschwindende agglutinierte Bakterienhaufen. Hervorgehoben sei ferner, daß die Agglutination bei unbeweglichen Bakterienarten gleichfalls in typischer Weise eintritt, und daß bewegliche Bakterien, die durch vorsichtiges Erhitzen oder Zusatz von Desinfizienten abgetötet werden, ihre Agglutinierbarkeit bewahren. Nach alledem ist also wohl die Vermutung nicht von der Hand zu weisen, daß die Agglutination in Wirklichkeit zwei verschiedene, bisher aber nicht mit genügender Schärfe zu trennende Wirkungen umfaßt, nämlich die Immobilisierung und die Agglomeration. Schon früher haben Pfeiffer u. Kolle²⁷⁾ die Bewegungshemmung als das wichtigste Symptom aufgefaßt und für die wirksamen Stoffe des agglutinierenden Serums die Bezeichnung „Paralysine“ vorgeschlagen. Es bleibe in diesem Zusammenhange endlich nicht unerwähnt, daß auch der Vorgang der Agglomeration sich nicht immer in ganz gleichmäßiger Form abspielt. Die Art und Weise, wie die Bakterien zu Haufen vereinigt werden, ist eine wechselnde. Nicht etwa nur, daß verschiedene Bakterienarten oder verschiedene Stämme eines und desselben Mikroorganismus unter dem agglutinierenden Einflusse eines Immunserums größere oder kleinere, festere oder losere Verbände entstehen lassen, vielmehr findet man unter Umständen, daß die gleiche Kultur sich gegenüber einer Reihe verschiedener Serumarten sehr ungleichmäßig verhält. Die Behandlung von Typhuskulturen mit Immunseris menschlichen Ursprungs scheint derartige Differenzen besonders häufig zutage treten zu lassen. Man sieht z. B., daß in dem einen Falle ein agglutinierendes Serum die Bakterien zu kompakten Haufen zusammenballt, während in einem anderen Falle die nämliche Kultur in der Weise agglutiniert wird, daß die Bakterien zu langen Ketten oder fadenförmigen, mitunter verschlungenen und netzartig verbreiteten Verbänden miteinander vereinigt werden. Das Phänomen ist von verschiedenen Seiten beobachtet und als besondere „Fadenreaktion“ beschrieben worden (Pfaundler¹²⁾). Die Ursache hierfür muß natürlich in dem Serum gelegen sein, da dieselben Bakterien ja von anderen Serumarten nicht in der gleichen Weise beeinflusst werden. Dies legt den Gedanken nahe, ob nicht auch die Agglomeration vielleicht auf die Wirkung mehrerer Stoffe zurückzuführen ist, von denen bald der eine, bald der andere das Übergewicht hat.

Um das Phänomen der Agglutination besser zu verstehen, wird es nötig sein, die spezifisch wirksame Substanz des Immunserums, das Agglutinin,

und andererseits die agglutinable Substanz der Bakterien zunächst für sich gesondert zu betrachten.

Agglutinine treten im Blute von Menschen und Tieren nach Überstehen bestimmter Infektionen auf. So gut wie regelmäßig können wir bei Cholera, Typhus, Paratyphus, Ruhr und allen verwandten Prozessen eine agglutinierende Wirkung des Immunserums nachweisen. Weniger häufig gelingt dies schon bei einer Gruppe anderer Infektionen, wie Tuberkulose, Diphtherie, Staphylokokken-, Pneumokokken- und Streptokokkeninfektionen, bei denen die Agglutination keineswegs eine konstante Begleiterscheinung der Immunität darstellt, sondern mehr den Charakter einer nur gelegentlich, fast zufällig vorhandenen Eigenschaft trägt. In noch höherem Maße trifft dies bei den Erregern der septikämischen Krankheitsprozesse, wie Milzbrand, Geflügelcholera, Schweinerotlauf usw. zu; hier ist selbst in dem wirksamsten Immunserum oft keine Spur von agglutinierender Wirkung nachweisbar. Aber selbst wenn dies der Fall ist, so pflegt die Reaktion keine streng spezifische zu sein, gegenüber verschiedenen Stämmen einer und derselben Bakterienart sehr ungleichmäßig auszufallen und somit von der echten typischen Agglutination, wie wir sie bei Typhus- und Cholerabakterien kennen, sich sehr weitgehend zu unterscheiden. Daß man jedoch bei solchen Mikroorganismen, die bei gewöhnlicher Infektionsweise im Tierkörper nicht zur Entstehung von Agglutininen führen, durch geeignete Hilfsmittel, d. h. Verwendung besonders präparierter Bakterien-substanzen, ein Immunserum von agglutinierenden Eigenschaften experimentell erzeugen kann, ist durch Versuche von Wassermann, Lubowski u. a. erwiesen (vgl. S. 463). Es gelingt hiernach, z. B. durch Vorbehandlung von Tieren mit konzentrierten Extrakten aus den abgetöteten Leibern der Diphtheriebacillen ein Immunserum herzustellen, das spezifisch antibakterielle Eigenschaften besitzt und im Gegensatz zu dem gewöhnlichen antitoxischen Diphtherieserum die Bakterien agglutiniert bzw. mit den Bakterienextrakten einen spezifischen Niederschlag gibt (Präcipitation). Obwohl also im wesentlichen die biologischen Eigentümlichkeiten der Bakterien für das Auftreten von agglutinierenden Immunstoffen verantwortlich gemacht werden müssen, sind doch auch, wie die angeführte Beobachtung lehrt, der Infektionsmodus und die Art der Immunisierung von Bedeutung. Von Interesse ist in diesem Zusammenhange ferner die Tatsache, daß man mehrfach gegen Bakterienarten, die wir nicht zu den pathogenen rechnen, spezifisch agglutinierende Antisera darstellen konnte. So bildet der Tierkörper gegen *B. subtilis*, *B. megatherium*, Milchsäurebacillen, *B. mesentericus* u. v. a., wie wir aus den Beobachtungen von Durham¹³⁾, Gruber¹⁴⁾, Sternberg¹⁵⁾, Vincent¹⁶⁾ u. a. wissen, spezifische Agglutinine.

Die Agglutinine sind Immunkörper von mäßiger Resistenz. Den Einflüssen des Lichtes, der Fäulnis, der Austrocknung vermögen sie nicht sehr lange zu widerstehen; ebenso werden sie durch Einwirkung höherer Temperaturen leicht geschädigt. Die Agglutinine verschiedener Sera verhalten sich in dieser Beziehung nicht ganz gleichmäßig, im allgemeinen aber läßt ihre Wirksamkeit bei Erhitzen auf 55—60° schon nach und wird durch Temperaturen von 65—70° größtenteils zerstört. Manche Agglutinine, wie das Tuberkulose-agglutinin oder das Agglutinin des Pestserums, gehen sogar schon bei 56° zugrunde (Romberg¹⁷⁾, Kolle¹⁸⁾). Den Verdauungsfermenten Pepsin, Trypsin, Papayotin widerstehen die Agglutinine einige Zeit, gegenüber Säuren und Alkalien sind sie außerordentlich empfindlich. Die Haltbarkeit der Agglutinine

ist in dem unverdünnten Serum eine bessere als in Serumverdünnungen; in dem letzteren Falle verschwinden sie bereits nach relativ kurzer Zeit der Aufbewahrung. Die Agglutinine werden von Bakterienfiltern zum Teil zurückgehalten und sind nicht dialysierbar.

Die chemische Natur der Agglutinine ist uns im übrigen noch ebenso wenig bekannt, wie die der anderen Immunsbstanzten. Höchstwahrscheinlich handelt es sich um Stoffe eiweißartiger Natur, die in engerer Beziehung zu den Globulinen des Serums stehen. Ihre Wirkung beruht offenbar darauf, daß sie zu bestimmten Atomgruppen des Bakterienprotoplasmas spezifische Affinität besitzen und mit ihnen eine Bindung eingehen. Durch die wichtigen Untersuchungen von Eisenberg u. Volk¹⁹⁾, Wassermann²⁰⁾, Joos²¹⁾, Bail²²⁾ u. a. über die Bindungsverhältnisse zwischen Agglutinin und agglutinabler Bakteriensubstanz ist es sehr wahrscheinlich gemacht, daß der agglutinierende Antikörper aus zwei verschiedenartigen Gruppen zusammengesetzt ist. Wir haben die bindende haptophore von der funktionellen, d. h. eigentlich agglutinierenden Gruppe, der agglutinophoren (Eisenberg u. Volk, Wassermann) oder zymophoren (Ehrlich), zu unterscheiden. Die erstere stellt den stabilen Bestandteil des Agglutinins dar, während die letztere labiler Art ist und unter den verschiedensten Verhältnissen zugrunde gehen kann. Die Beobachtungen und Versuche, welche dieser Vorstellung zugrunde liegen, laufen darauf hinaus, daß ein Immunserum, das seiner agglutinierenden Fähigkeit in irgend einer Weise verlustig gegangen ist, die Bakterien, mit denen es in Berührung kommt, inagglutinel macht. So läßt sich feststellen, daß Sera, die längere Zeit, Monate oder Jahre, gestanden haben, oder auf höhere Temperaturen (70—75°) erhitzt, oder mit Säuren, Alkalien, Formol usw. behandelt werden, bei Vermischung mit Bakterien diese letzteren nicht mehr agglutinieren und anscheinend überhaupt nicht beeinflussen. Werden die Bakterien nun aber durch Zentrifugieren und Waschen wieder von dem Serum befreit und mit einem für normale Bakterien hochwirksamen Immunserum versetzt, so bleibt auch jetzt jede Agglutinationserscheinung aus. Es müssen also wohl, wie die oben genannten Autoren mit Recht folgern, auch in dem geschädigten Immunserum Stoffe vorhanden geblieben sein, welche die der Agglutination dienenden Rezeptoren der Bakterienzelle belegen und somit als Angriffspunkte für das später zugeführte Agglutinin ausschalten. Mit anderen Worten, es ist dem durch längere Aufbewahrung oder sonstwie unwirksam gewordenen Serum zwar die Agglutinations-, nicht aber die Bindekraft verloren gegangen. Die weitere Annahme daß beide Eigenschaften an verschiedene Atomgruppen gebunden sind, ist daher nur ein logischer Schluß.

Die der agglutinierenden Wirkung, d. h. der agglutinophoren Gruppe beraubten, also nur noch aus der haptophoren Gruppe bestehenden Agglutinine werden in Anlehnung an ähnliche Wortbildungen im Ehrlichschen Sinne als „Agglutinoide“ bezeichnet. Zum Unterschiede von anderen antibakteriellen Immunstoffen, wie den bakteriolytischen, gelingt es nicht, das inaktivierte Agglutinin durch irgend ein Mittel wieder zu aktivieren. Im besonderen bleibt der Zusatz von frischem normalen Serum (Komplement) ohne jeden Erfolg. Damit geben sich aber die Agglutinine wieder als eine neue Art von Immunkörpern zu erkennen, die sich sowohl von den Antitoxinen, wie auch von den Ambozeptoren nach ihrer Konstitution und Wirkungsweise deutlich unterscheiden. Sie entsprechen demjenigen Typus, den wir nach Ehrlich

als Rezeptoren II. Ordnung bezeichnen, Rezeptoren (Antikörper), welche aus einer resistenteren haptophoren und einer labilen zymophoren Gruppe bestehen und nach Verlust der letzteren durch Komplemente nicht wieder aktiviert werden können.

Interessant ist die zuerst durch Owada²³⁾ konstatierte, später von Shibayama²⁴⁾ genauer untersuchte aktivierende Kraft, welche normales Kaninchenserum für Agglutinoide in gewissen Fällen besitzt. Es stellte sich nämlich heraus, daß verschiedene ältere Typhusferdesera, die ausgesprochene Agglutinoide Wirkung zeigten, bei Zusatz von normalem Kaninchenserum reaktiviert wurden und wieder typische agglutinierende Fähigkeiten erlangten. Andere Normalsera wie Pferde-, Hunde-, Meerschweinchen-, Hühner- und Taubenserum, erwiesen sich für den gleichen Zweck als ungeeignet. Durch 10 Minuten langes Erhitzen auf 56° wurde auch das Kaninchenserum seiner Reaktivierungsfähigkeit beraubt. Es handelt sich also bei diesem Phänomen sicherlich nicht um eine Aktivierung durch Komplement, aber ebensowenig, wie weitere exakte Untersuchungen zeigten, etwa um Normalagglutinine des Kaninchensersums. Shibayama neigt der Ansicht zu, daß das Agglutinoide durch Kaninchenserum abgelenkt wird, wodurch die in dem Serum vorhandenen intakten Agglutinine allein zur Wirkung gelangen können.

Daß Bail die beiden Komponenten des Agglutinins (von ihm als „Agglutinophor“ und „Hemiagglutinin“ bezeichnet) zwar anerkennt, ihre Wirkungsweise aber in etwas anderem Sinne faßt, und ebenso, daß neuerdings Porges²⁵⁾ gewisse Einwände gegen die vorher entwickelten Anschauungen erhoben hat, bleibe nicht unerwähnt.

Die Entstehungsweise der Agglutinine dem Schema der Ehrlichschen Seitenkettentheorie einzufügen und auch diese Art von Antikörpern als abgelöste Zellrezeptoren zu betrachten, bot bis vor kurzem anscheinend keinerlei Schwierigkeiten. Erst die neuerdings von Friedberger²⁶⁾ bei einem Typhusstamm gemachte Beobachtung, daß die spezifisch bindenden Gruppen des Bakteriums mit den antikörperbildenden nicht identisch sind, kann, wie bereits an früherer Stelle erwähnt, mit den Anschauungen Ehrlichs vorläufig nicht recht in Einklang gebracht werden.

Als Bildungsstätte der Agglutinine werden, wie bei den bakteriolytischen Antikörpern, von mancher Seite die blutbildenden Organe, Lymphdrüsen und Knochenmark, vermutet. Doch bedarf diese Ansicht noch genauerer experimenteller Begründung. Etwas Bestimmtes ist zur Zeit hierüber nicht auszusagen.

Daß die Agglutinine Substanzen besonderer Art sind und mit den sonstigen in einem Immunerum anzutreffenden Antikörpern nichts zu tun haben, unterliegt heute keinem Zweifel mehr. Anfänglich hatte Gruber⁵⁾ die Anschauung vertreten, daß das Agglutinin den eigentlichen Immunkörper repräsentiere und speziell mit dem Pfeifferschen bakteriolytischen Ambozeptor zu identifizieren sei. Er nahm an, daß durch die Agglutination die Bakterien in ihrer Widerstandsfähigkeit geschwächt und für die lösende Wirkung des Komplements vorbereitet würden. Indessen ist diese Ansicht von Gruber im Hinblick auf das in gegenteiligem Sinne sprechende Tatsachenmaterial sehr bald verlassen worden. Bordet³⁾ trennte schon von Anfang an die Agglomeration von der eigentlichen Schutzkraft des Serums, und Pfeiffer u. Kille²⁷⁾ betonten gleichfalls, daß die Bakteriolysen ohne jede Haufenbildung zu verlaufen pflegt. Wenn auch in vielen Fällen immunisierende, bakterio-

lytische und agglutinierende Wirkungen bei einem und demselben Serum gleichzeitig und in gleicher Kraft vorhanden sind, so hat sich doch durch zahlreiche Untersuchungen ergeben, daß dieser Parallelismus nur ein mehr zufälliger ist, und daß eben sehr häufig der Agglutiningehalt eines Serums mit dessen bakteriolytischer Wirkung keineswegs übereinstimmt. Durch die Untersuchungen von Pfeiffer u. Kolle²⁷⁾, Stern u. Korte²⁸⁾, Förster²⁹⁾, Jürgens³⁰⁾ u. v. a. ist konstatiert, daß ein Serum (Typhusserum, Choleraserum) trotz fehlender Agglutinationsfähigkeit stark immunisierende Eigenschaften besitzen kann. Bei Menschen, die nach subkutaner Impfung mit Cholera vibrios ein an Agglutininen und Bakteriolytinen reiches Immunserum liefern, ist, wie Pfeiffer u. Kolle fanden, mitunter nach mehreren Monaten die ursprünglich vorhandene Agglutinationskraft vollkommen verschwunden, während der bakteriolytische Titer des Serums zu der gleichen Zeit noch sehr bedeutende Werte aufweisen kann. Auch umgekehrt läßt sich z. B. durch Vorbehandlung mit Typhusbacillen bei Tieren (Kaninchen) ein stark agglutinierendes Serum erzielen, ohne daß die bakteriolytische Kraft des Serums gegenüber der Norm irgendwie erhöht wäre (Brieger u. Mayer³¹⁾). Ebenso fanden Fraenkel u. Otto³²⁾ im Blutserum von Hunden, die mit Typhuskulturen gefüttert wurden, nur agglutinierende Substanzen, aber keine bakteriolytischen, während nach intraperitonealer Einverleibung der Bakterien das Serum beide Eigenschaften erwarb. Aus diesen wenigen Beispielen, denen die Immunitätsforschung noch weitere zahlreiche gleichlautende Ergebnisse angereicht hat, ergibt sich somit zur Evidenz, daß trotz eines häufigen Parallelismus vielfach doch Agglutinin- und Bakteriolytingehalt eines Immunserums recht beträchtliche Differenzen aufweisen können. Namentlich ältere Sera oder auch solche, die absichtlich gewissen Schädigungen, z. B. dem Erhitzen ausgesetzt werden, bewahren meist die resistenteren bakteriolytischen Ambozeptoren in unverminderter Wirksamkeit, während ihre Agglutinationskraft abnimmt oder gänzlich verloren geht. Auch auf dem Wege spezifischer Absorption ist es mitunter möglich, die beiden in einem Serum nebeneinander vorhandenen Immunstoffe zu trennen und damit ebenfalls den Beweis für ihre Verschiedenheit zu erbringen. Wird ein derartiges Serum mit Bakterien vermischt, so werden die Agglutinine ausgefällt und eliminiert, während die bakteriolytischen Ambozeptoren unbeeinflusst bleiben können und dem Serum auch nach Entfernung der agglutinierten Bakterien nach wie vor spezifisch antibakterielle und immunisierende Eigenschaften verleihen. Daß im übrigen die Agglutinine auch von den sonst in einem Immunserum vorkommenden Antikörpern verschieden sind, insbesondere von den Bakteriotropinen, ergibt sich ohne weiteres aus den früher besprochenen Arbeiten Wrights, Neufelds u. v. a.

In dem Serum normaler Menschen und Tiere sind agglutinierende Substanzen gewöhnlich vorhanden. Sie finden sich, wie die übrigen Antikörper, freilich nur in sehr geringer Menge vor. Es ist möglich, daß wir es hier mit den gleichen Stoffen zu tun haben, wie bei den Agglutininen des Immunserums, doch sprechen gewisse Differenzen, die durch neuere Untersuchungen ermittelt sind, eher dafür, daß die Immunagglutinine nicht einfach die stark vermehrten Normalagglutinine darstellen, sondern von den letzteren auch qualitativ verschieden sind. Wenigstens gestatten die von Landsteiner u. Reich³³⁾ bei den Hämagglutininen erhobenen Befunde, in Rücksicht auf die weitgehende Analogie dieser Körper mit den Bakterienagglutininen, vielleicht einen solchen Schluß. Die Immunagglutinine lassen sich nämlich aus ihren

Verbindungen (mit Blutkörperchen) nicht so leicht durch Erhitzen abspalten wie die normalen, werden durch Erwärmen schwerer zerstört und sind Adsorptionswirkungen, z. B. bei Kaseinzusatz, weniger zugänglich. Vor allen Dingen aber entbehren die Normalagglutinine der hohen Spezifität, wie sie für die Immunagglutinine nachgewiesen werden kann. Landsteiner vertritt daher speziell für die Hämagglutinine den Standpunkt, daß „beim Immunisierungsprozeß neue, vorher im Serum nicht vorhandene spezifische Substanzen gebildet werden“.

Die **agglutinable Substanz** ist für den Eintritt und Verlauf der Reaktion von der gleichen Bedeutung wie das Agglutinin. Sie unterliegt bezüglich ihrer Eigenschaften mannigfachen Schwankungen, über die wir uns zum Teil noch nicht völlige Rechenschaft zu geben vermögen. Daß einige Bakterienarten durch das spezifische Immunserum sehr rasch und energisch agglutiniert werden, andere nur eine unvollkommene Beeinflussung zeigen, ist bereits früher erwähnt worden. Hier handelt es sich indessen um Differenzen, welche nicht der agglutinablen Substanz allein zugeschrieben werden dürfen, sondern auch mit dem Agglutiningehalt des Serums und Besonderheiten der Agglutinine im Zusammenhang stehen. Demgegenüber ergibt sich die entscheidende und ausschließliche Bedeutung der agglutinablen Substanz aus allen jenen Beobachtungen, die lehren, daß verschiedene Kulturen einer und derselben Bakterienart in verschiedenem Maße agglutinabel sein können, und daß selbst ein einzelner Bakterienstamm in dieser Hinsicht gelegentlich recht erheblichen Schwankungen unterliegt. Wir wissen längst, daß es leicht und schwer agglutinable Kulturen gibt, und kennen eine Reihe von Faktoren, welche die Agglutinierbarkeit der Bakterien beeinflussen. Die Virulenz der Kulturen scheint nur innerhalb enger Grenzen eine Rolle zu spielen. Wohl aber sind die Ernährungs- und Entwicklungsbedingungen von Bedeutung. Es ist bekannt, daß Bakterien, die bei Züchtung auf unseren gebräuchlichen Substraten von dem spezifischen Serum gut agglutiniert werden, in dem Augenblick eine verminderte Agglutinierbarkeit aufweisen, wo wir sie auf weniger geeignete Nährböden übertragen. So werden z. B. Typhusbacillen, die auf dem neuerdings zu diagnostischen Zwecken mit Vorliebe verwendeten Malachitgrünagar gewachsen sind, weit schwerer agglutiniert als bei Züchtung auf gewöhnlichem Agar. Umgekehrt kann ein Nährsubstrat auch die Agglutinierbarkeit einer Kultur erhöhen. So wird bei Verwendung von Kartoffelnährböden die Agglutinabilität von Typhusbakterien gesteigert (Sehrwald³⁴), Kirstein³⁵), und unter Umständen geht der Einfluß des Kulturmediums so weit, daß die Bakterien schon von vornherein das Phänomen der spontanen Haufenbildung in ausgiebigstem Maße zeigen. Dies gilt nach den Untersuchungen von Kirstein beispielsweise für die Verwendung eiweißfreier Nährböden zur Kultivierung von Typhusbacillen. Worin die Veränderungen der agglutinablen Substanz bestehen, und welcher Art diese Substanz überhaupt ist, läßt sich bisher nicht mit Sicherheit entscheiden. Beobachtungen von Porges³⁶) scheinen dafür zu sprechen, daß die Menge der von den Bakterien produzierten Proteine ihre Agglutinabilität entscheidend beeinflußt, doch sind vermutlich noch andere Momente maßgebend. Lebende und abgestorbene Bakterien werden in ganz gleichmäßiger Weise agglutiniert, und das zur Typhusdiagnose vielfach verwendete Fickersche Diagnosticum ist ein Beweis, daß auch zerkümmerte Bakterien und Bakterienteilchen die Agglutinierbarkeit der lebenden und gut erhaltenen Bakterien fast ungeschwächt bewahren.

Durch äußere Eingriffe kann die agglutinable Substanz des Bakterienprotoplasmas geschädigt oder ganz zerstört werden. Stärkeres Erhitzen hebt die Agglutinierbarkeit einer Kultur unter Umständen vollständig auf. Nach den neueren Feststellungen von de Rossi³⁷⁾, die sich speziell auf den *B. subtilis* und den *Typhusbacillus* beziehen, geben die Bakterien hierbei ein höchst eigentümliches Verhalten zu erkennen. Durch eine Temperatur von 50—58 Grad, welche zur Abtötung der Bakterien ausreicht, wird nämlich ihre Agglutinierbarkeit noch nicht verändert; weiteres Erhitzen bis zu Temperaturen von 60—65 Grad läßt ihre Agglutinierbarkeit sogar stärker werden, und erst höhere Temperaturgrade zerstören sie. Nur bei Anwendung sehr starker Konzentrationen eines hochwertigen Serums geben Kulturen, die auf 70—80 Grad erhitzt worden sind, mitunter noch eine träge Agglutination. Der fördernde Einfluß, den mäßig erhöhte Temperaturen auf das Zustandekommen der Agglutination ausüben, ist früher bereits auch von anderer Seite, durch Weil³⁸⁾, Porges³⁹⁾, Streit⁴⁰⁾ u. a. konstatiert worden. Weil konnte nachweisen, daß *Typhusbacillen* bei 55 Grad rascher agglutinierten als sonst, und Porges, dessen Befunde durch Streit bestätigt wurden, fand, daß Kapselbacillen durch Erhitzen der angesäuerten Emulsionen gut agglutinabel gemacht werden können. Es wird von den Autoren angenommen, daß in diesem Falle die Schleimhüllen, die sonst die Agglutination verhindern, künstlich zur Lösung gebracht werden. Sehr bemerkenswert ist aber ferner die Tatsache, daß die auf 80° erhitzten und damit ihrer Agglutinationsfähigkeit beraubten Bakterien bei weiterer Erhitzung wieder agglutinabel werden (Porges⁴¹⁾, Dreyer⁴²⁾, Eisenberg⁴³⁾, Jobling⁴⁴⁾, Hirschfeld⁴⁵⁾). Die Erklärung, welche man diesem eigentümlichen Phänomen, wie überhaupt dem Verhalten der agglutinablen Substanz und dem Verlaufe der Agglutination bei Erhitzen der Kulturen gegeben hat, ist keine ganz einheitliche. Teils sind die agglutininbindenden Rezeptoren der Bakterien, die unter gewissen Umständen abgespalten werden und nun als freie Rezeptoren ein verschiedenartiges Verhalten gegenüber höheren Temperaturgraden aufweisen, verantwortlich gemacht worden (Kraus u. v. Pirquet⁴⁶⁾, Neisser⁴⁷⁾, Shiga⁴⁸⁾ u. a.), teils wurden die Verhältnisse unter dem Gesichtspunkte kolloidaler Reaktionen betrachtet und auf physikalisch-chemische Zustandsänderungen des Bakterieneiweißes zurückgeführt (Porges⁴¹⁾).

Von großer Wichtigkeit ist auch die Beobachtung, daß die aus dem Tierkörper frisch gewonnenen Bakterien in manchen Fällen gar nicht oder nur sehr schwach agglutinabel sind. Es besteht also auch hier ein auffallender Unterschied zwischen den „Tierbacillen“ und den „Kulturbacillen“. Besonders häufig ist diese Erscheinung bei *Typhusbacillen* festgestellt worden. Wie Bail u. Rubritius⁴⁹⁾ neuerdings beobachteten, treten dabei an den Bakterien gewisse Formveränderungen auf, die zwar nicht so auffällig sind, wie die bei dem Milzbrandbacillus innerhalb des Tierkörpers erscheinenden Kapselformen, immerhin aber deutlich genug in die Augen springen. Die gleiche Eigenschaft erwerben die Bakterien auch, wenn man sie eine Zeitlang in dem spezifischen Serum durch Generationen hindurch fortzüchtet. Dies ist durch Ransom u. Kitashima⁵⁰⁾, sowie Walker⁵¹⁾, Sacquépée⁵²⁾ u. a. an Cholera-vibrionen und *Typhusbacillen* gezeigt worden. Die Bakterien erlangen hierbei gegenüber den Agglutininen also die gleiche Serumfestigkeit, wie sie gegenüber den bakteriolytischen Ambozeptoren durch die Untersuchungen von Cohn⁵³⁾ u. a. ermittelt worden ist (vgl. S. 501). So erklärt es sich vor allen

Dingen, daß die aus einem Kranken frisch gezüchteten Bakterien (Typhusbacillen) so oft durch das Serum des gleichen Kranken nicht beeinflusst werden, obwohl dieses Serum andere Typhusstämme hochgradig agglutiniert (Lit. bei Paltauf⁹⁾). Der Verlust der Agglutinierbarkeit beruht, wie P. Th. Müller⁵⁴⁾ weiterhin zeigen konnte, auf der Unfähigkeit der Bakterien, das Agglutinin zu binden oder, im Sinne Ehrlichs ausgedrückt, auf einem Rezeptorenschwunde, d. h. dem Untergang derjenigen Atomgruppen, an welche die haptophore Gruppe des Agglutinins verankert wird. Die Versuche Müllers ergaben nämlich, daß ein Typhusstamm, der 16 Generationen hindurch in einer mit agglutinierendem Serum versetzten Bouillon kultiviert worden war und selbst nicht mehr agglutiniert wurde, einem agglutinierenden Serum auch kein Agglutinin zu entziehen vermochte. Das Serum besaß, nachdem es einige Zeit mit den betreffenden Bakterien in Berührung geblieben und alsdann durch Zentrifugieren von ihnen wieder befreit worden war, noch fast unverändert seinen früheren Agglutinationstiter. Der Verlust der Agglutinierbarkeit ist indessen nur eine vorübergehende Eigenschaft. Sowohl die aus dem Blut oder aus den Organen von Mensch und Tier stammenden, wie auch die in dem Serum kultivierten Bakterien, die für die Agglutinine schwer angreifbar geworden sind, werden bei Übertragung auf unsere gebräuchlichen Nährböden sehr bald wieder vollkommen agglutinabel.

Über die **Beziehungen zwischen Agglutinin und agglutinabler Substanz** und über die eigentliche Ursache des Agglutinationsphänomens hatte man sich anfänglich sehr verschiedene Vorstellungen gebildet. Gruber⁵⁾ glaubte, daß die Bakterienhüllen aufquellen und klebrig werden, und erblickte hierin den Anlaß zur Haufenbildung. Auch Nicolle⁵⁵⁾ war ähnlicher Ansicht, während man von anderer Seite den Vorgang auf eine Verschlingung der Geißeln zurückführen wollte (Dineur^{55a)}). Nach der Theorie von Bordet³⁾ hatte man es bei der Agglutination mit einem rein physikalischen Vorgang zu tun. Wir wissen jetzt, daß alle diese Erklärungsversuche sicherlich nicht das Richtige treffen. Ein Klebrigwerden der Bakterien kann höchstens bei gewissen Arten (Schleim- und Kapselbacillen) einmal eine Rolle spielen; auch eine Aufquellung ist ebensowenig wie andere Formveränderungen eine konstante Begleiterscheinung des Agglutinationsvorganges; daß die Geißeln für die Agglutination eine ursächliche Bedeutung nicht besitzen, ist erst unlängst wieder durch genauere Untersuchungen von de Rossi⁵⁶⁾ klagestellt worden. Einer physikalischen Auffassung der Agglutination, wie sie neuerdings Arrhenius⁵⁷⁾ durch rechnerische Verwertung der von Eisenberg u. Volk erhaltenen Versuchsprotokolle zu stützen versuchte, ist Neisser⁴⁷⁾ wohl mit vollem Recht entgegengetreten. Erst mit der Entdeckung der spezifischen Niederschläge durch Kraus⁵⁸⁾ haben wir Anhaltspunkte für das Verständnis jener eigenartigen Reaktion gewonnen. Nicht daß damit nun das Phänomen der Agglutination bis in alle letzten Einzelheiten gelöst wäre; aber unsere Anschauungen sind doch wenigstens in die richtige Bahn gelenkt. Kraus hat nachgewiesen, daß agglutinierende Sera nicht nur mit den Bakterien, sondern auch mit den bakterienfreien Filtraten eine spezifische Reaktion und Niederschlagsbildung geben. Sie enthalten also zugleich ein „Präcipitin“. Die Angaben von Kraus bezogen sich zunächst auf Cholera, Typhus und Pest, sind aber späterhin für die verschiedensten Bakterienarten bestätigt worden.

Eine Identität der Präcipitine und Agglutinine kann heute nicht mehr

angenommen werden; immerhin stehen beide Stoffe ohne Frage in enger Beziehung zu einander, und wir dürfen wohl mit Paltauf „Agglutination und Präcipitation als Teilerscheinungen einer einheitlichen biologischen Reaktion“ ansehen. Durch die Versuche von Kraus u. Joachim⁵⁹⁾ ist festgestellt, daß Agglutinine und Präcipitine, ebenso wie die agglutinable und präcipitable Substanz der Bakterien in ihrem Bau völlig übereinstimmen. Auch die Präcipitine besitzen ziemlich resistente bindende Gruppen neben einer durch äußere Einflüsse, wie Licht, Wärme usw. leicht zerstöbaren Gruppe, der Trägerin der spezifisch präcipitierenden Wirkung. Bei aller Übereinstimmung aber ist doch durch die Beobachtungen von Pick⁶⁰⁾, Winterberg⁶¹⁾, Radziewsky⁶²⁾, Bail⁶³⁾ u. a. der Nachweis erbracht worden, daß mitunter Agglutination und Präcipitation voneinander getrennt werden können. So gelingt es z. B. durch Erwärmen ein Immunserum seiner präcipitierenden Fähigkeit zu berauben, ohne daß die Agglutinationskraft erheblich geschädigt wird, und ebenso bleibt bei Absorptionsversuchen die agglutinierende bzw. präcipitierende Wirkung eines Serums erhalten, während nur die homologe Wirkung verloren geht. Immerhin stellen diese und ähnliche Befunde nur besondere Ausnahmefälle dar. Die Analogie zwischen agglutinierenden und präcipitierenden Leistungen des Serums ist im allgemeinen eine so evidente, daß Paltauf⁶⁴⁾ daraufhin eine Theorie des Agglutinationsphänomens aufgebaut hat. Nach Paltauf beruht die Haufenbildung der Bakterien auf der Entstehung eines spezifischen Präcipitats, das die Bakterien mit zusammenballt und niederschlägt. Dabei soll es sich aber nicht einfach um ein rein mechanisches Mitreißen der Bakterien handeln, vielmehr nimmt Paltauf gewissermaßen eine aktive Beteiligung der letzteren an. Er stellt sich vor, „daß die Niederschläge an den Bakterien sozusagen als Zentren der Niederschlagsbildung entstehen, ähnlich wie bei der Fibringerinnung die ersten Fibrinfäden an den weißen Blutkörperchen aufschießen. Konfluenz kleinster Gerinnselbildungen und allmähliche Kontraktion derselben könnte ganz allgemein für bewegliche wie für unbewegliche Bakterien die Häufchenbildung erklären.“ Diese durch Kraus und Joachim, Löwit⁶⁵⁾ u. v. a. experimentell weiter gestützte Theorie dürfte wohl in der Hauptsache das Richtige treffen.

Das Wesen der Präcipitations- und Agglutinationserscheinungen wird unserem Verständnis noch durch eine Reihe anderer Tatsachen näher geführt. Daß es sich um eine chemische Bindung zwischen Agglutinin (Präcipitin) und bakteriellen Stoffen handeln muß, geht aus früheren Darlegungen ohne weiteres hervor und kann heute kaum noch bezweifelt werden. In anderer Weise wäre der streng spezifische Charakter der Reaktion ja auch sehr schwer zu erklären. Die Bindung vollzieht sich indessen im Gegensatz zu den bei der Toxin-Antitoxinwirkung konstatierten Bedingungen nicht in einfachen quantitativen Proportionen, sondern gibt ein Optimum der Mengenverhältnisse zu erkennen. Stärkere Konzentrationen des Serums wirken also gewöhnlich unvollkommener als bestimmte Verdünnungen, die den gerade passenden, günstigsten Agglutiningehalt besitzen; während natürlich bei noch weiterer Verdünnung die Agglutination wieder abnimmt. Die Verbindung zwischen Agglutinin und agglutinabler Substanz ist eine relativ lockere und kann durch verschiedene Einflüsse, namentlich durch stärkeres Erhitzen in der Regel gesprengt werden. Wie die Versuche von Weil³⁸⁾ mit Typhusbacillen zeigen, ist durch 5 Minuten lange Einwirkung einer Temperatur von 80° eine „Entagglutination“ der agglutinierten Bakterien zu erreichen. Nach Hahn und

Trommsdorff⁶⁶⁾ ist man durch Digerieren mit Natronlauge oder Schwefelsäure imstande, das an die Bakterien (Typhusbacillen und Choleravibrionen) bereits gebundene Agglutinin ihnen wieder zu entreißen. Von großer Bedeutung ist ferner der zuerst von Bordet⁶⁷⁾ erbrachte Nachweis, daß das Kochsalz bei der Agglutination eine äußerst wichtige Rolle spielt. Joos⁶⁸⁾ hat diese Verhältnisse dann besonders eingehend studiert, und wir wissen, daß, wenn man die Bakterien sowohl wie das Serum auf dem Wege der Dialyse vollkommen salzfrei macht, jede Agglutination ausbleibt. Die Bakterien bleiben gut beweglich und isoliert. Für die Bakterien genügt auch zur Aufhebung der Agglutination vorheriges gründliches Waschen in destilliertem Wasser. In dem Augenblick, wo man der salzfreien Mischung von Bakterien und Immunsérum eine kleine Menge Kochsalz hinzufügt, tritt sofort typische Agglutination wieder ein. Die zur Herbeiführung der Agglutination erforderlichen Salz mengen sind minimal. Die Rolle des Kochsalzes kann nach den ergänzenden Feststellungen von Friedberger⁶⁹⁾ auch von anderen Substanzen, wie Kaliumbromid, Kaliumbiphosphat, Asparagin, Traubenzucker, übernommen werden. Wenn auch in salzfreien Lösungen die Agglutination ausbleibt, so läßt sich doch zeigen, daß die Bakterien das Agglutinin binden. Denn einmal werden die durch Zentrifugieren wiedergewonnenen Bakterien bei Übertragung in physiologische Kochsalzlösung sofort agglutiniert. Andererseits entbehrt die von den Bakterien befreite Flüssigkeit bei Salzzusatz und Vermischung mit neuen Bakterien jeder agglutinierenden Fähigkeit.

In Berücksichtigung aller dieser Tatsachen und gestützt auf eigene Experimente haben zuerst Landsteiner und Jagic⁷⁰⁾ die große Ähnlichkeit hervorgehoben, welche zwischen der Agglutination und den Ausflockungserscheinungen in kolloidalen Lösungen besteht. Durch Zangger⁷¹⁾, Neisser und Friedemann⁷²⁾, Porges³⁶⁾ u. v. a. ist diese Auffassung gleichfalls experimentell begründet worden. Porges erklärt direkt weitere Untersuchungen über die Agglutinationsreaktion für „gleichbedeutend mit der Erforschung der Ausflockungserscheinungen der Kolloide, speziell der Eiweißkörper“. Wir können somit, gemäß dem unlängst von Kraus⁷³⁾ gegebenen Résumé, unseren Standpunkt bezüglich des Agglutinationsvorganges heute wohl dahin präzisieren, daß die beiden wirksamen Substanzen, Agglutinin (Präzipitin) und agglutinable Substanz (précipitable Substanz), eine chemische Bindung eingehen, welche durch spezifische Affinitäten im Sinne Ehrlichs bedingt ist, daß aber die Ausflockung unter dem Gesichtspunkt einer kolloidalen Reaktion betrachtet werden muß.

Bedeutung der Agglutinine für die Immunität. Gruber und Durham glaubten ursprünglich, daß die Agglutination bei der Immunität eine bevorzugte Rolle spiele. Sie nahmen an, daß die durch Agglutininwirkung geschädigten Bakterien der Vernichtung durch die Körpersäfte bzw. Leukocyten leichter anheimfielen, als normale Bakterien und identifizierten sogar die Agglutinine mit den spezifischen Immunkörpern, den bakteriolytischen Ambozeptoren R. Pfeiffers. Daß diese letztere Anschauung jetzt nicht mehr haltbar ist, haben wir gesehen; sie mußte in dem Augenblick aufgegeben werden, als die Verschiedenheit der Agglutinine und Bakteriolytine durch eine Reihe von Beobachtungen und Experimenten mit Sicherheit erwiesen war. Daß aber auch sonst der Agglutination für die Immunitätsvorgänge eine erheblichere Bedeutung nicht zukommt, wird heute im großen und ganzen angenommen,

und zwar deshalb, weil ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen dem Schutzwert und dem Agglutiningehalt der Immunsera nicht besteht. Im Gegensatz zu den Bakteriolytinen oder auch Bakteriotropinen, die abgesehen von ihren bakterienfeindlichen Eigenschaften einen Zusammenhang mit der Immunität schon darin erkennen lassen, daß sie gewöhnlich in einer dem Schutzwert des Serums entsprechenden Menge vorhanden sind, zeigt die Agglutination ein mehr unregelmäßiges Verhalten. Sera, deren Agglutinationskraft eine sehr geringe ist, können hochgradige Schutzkraft besitzen, und umgekehrt. Vor allen Dingen aber ist bisher der Beweis noch nicht erbracht worden, daß auch innerhalb des Tierkörpers die Agglutination ebenso wie im Reagenzglasversuche stattfindet. Gerade die Beobachtung, daß Körperbacillen in vitro durch agglutinierende Sera oft gar nicht beeinflusst werden, spricht sogar dafür, daß innerhalb des lebenden Organismus die Bakterien überhaupt nicht agglutiniert werden. Dies geht auch aus den Untersuchungen von Metschnikoff⁷⁴⁾, Salimbeni⁷⁵⁾, Bail⁷⁶⁾ u. a. hervor. Schon Pfeiffer⁷⁷⁾ hat von Anfang an darauf aufmerksam gemacht, daß der Untergang der Choleravibrionen oder Typhusbacillen in der Peritonealhöhle aktiv und passiv immunisierter Meerschweinchen ohne deutliche Haufenbildung verläuft, was von anderer Seite durchaus bestätigt worden ist (Salimbeni u. v. a.). Ja man kann sogar sehen, daß, wenn Mischungen von Bakterien und Immuns Serum Tieren intraperitoneal injiziert werden, die ursprünglich agglutinierten Bakterien in der Exsudatflüssigkeit wieder meist isoliert oder höchstens locker aneinander gelagert auftreten. Trotz alledem aber ist es vielleicht etwas zu weit gegangen, wenn man den Agglutininen nun jede Bedeutung für die Immunität abspricht. Man kann nicht gut annehmen, daß die im Reagenzglas nachweisbaren spezifischen Wirkungen eines agglutinierenden Serums im Tierkörper gar keine Geltung haben sollten. Es widerspricht eigentlich allen Erfahrungen, die man sonst mit derartigen Experimenten gemacht hat. Gerade die Beobachtungen bei der Bakteriolyse oder Phagocytose haben in dieser Hinsicht eine außerordentlich weitgehende Übereinstimmung zwischen Reagenzglasversuch und Tierexperiment ergeben. Die Agglutinine sind eben auch Reaktionsprodukte des infizierten bzw. immunisierten Organismus und können wohl nicht einfach als zufällige und völlig belanglose Begleiterscheinung aufgefaßt werden. Auch wenn die agglutinierten Bakterien sich in ihrem kulturellen Verhalten, d. h. hinsichtlich ihrer Entwicklungsfähigkeit auf unseren künstlichen Substraten im allgemeinen von unbeeinflussten Bakterien kaum unterscheiden, also nicht nachweisbar geschädigt oder gar abgetötet werden, so wird andererseits die Agglomeration und Immobilisierung eines Infektionserregers nicht als ein völlig indifferenter Vorgang angesehen werden können. Welche Form freilich die in vitro als Agglutination erscheinende Wirkung innerhalb des Organismus annimmt, läßt sich zur Zeit nicht sagen.

Herstellung, Bewertung und Anwendung agglutinierender Sera.

Zur Erzeugung von Agglutininen ist die intravenöse Injektion der Bakterien ganz besonders zweckmäßig. Zwar ist jede Art der Einverleibung lebenden oder toten Bakterienmaterials bei Typhus, Cholera usw. von Agglutininbildung gefolgt, doch bedarf es länger dauernder Vorbehandlung und der Verwendung größerer Kulturmengen, um durch subkutane, intraperitoneale oder gar stomachale Injektionen ein so hochwertiges Serum zu erhalten, wie es bei intravenöser Injektion schon durch eine einmalige Einspritzung minimaler Bakterienmengen geliefert wird. Selbst die kutane Infektion in Form von

Einreibung der Kulturen in die glatt rasierte Haut von Kaninchen läßt nach Versuchen von Hoffmann⁷⁸⁾ und Kasten⁷⁹⁾ im Körper Agglutininbildung zustande kommen. Die Überlegenheit intravenöser Injektionen ist durch neuere Beobachtungen von Friedberger und Moreschi⁸⁰⁾ am Menschen in überzeugendster Weise dargetan worden. Wurden nämlich Typhuskulturen, die nach dem Vorgange von Löffler⁸¹⁾ getrocknet und bei 120° abgetötet waren, den Personen in geringen Mengen von 1/1000—1/4000 Öse in die Blutbahn gespritzt, so wurden mitunter Titerwerte, im besonderen ein Agglutinationstiter, erhalten, wie sie z. B. Kolle⁸²⁾ und Hetsch⁸³⁾ bei subkutaner Vorbehandlung erst nach 3 Injektionen von im ganzen 6 Ösen Kulturmateriel erreichten. Bemerkenswert ist, daß die gleiche Methode bei anderen Bakterienarten, nämlich bei Choleravibrionen, versagte; weder eine Fieberreaktion noch eine nachweisbare Titersteigerung im Serum war zu konstatieren. Daß abgetötete Kulturen zur Agglutininherzeugung mit dem gleichen, ja vielleicht besseren Erfolge verwendet werden können wie lebende, geht aus den Beobachtungen von Pfeiffer u. Kolle⁸⁴⁾, Friedberger u. Moreschi⁸⁵⁾ u. v. a. unzweifelhaft hervor und entspricht den bereits ursprünglich von Gruber u. Durham gemachten Angaben. (Vgl. auch Joos⁶⁸⁾ und Scheller⁸⁶⁾). Mit Hilfe keimfreier Filtrate erhielten Nicolle⁵⁵⁾, Rodella⁸⁷⁾, Brieger u. Schütze⁸⁸⁾, Rodet u. Lagrifoul⁸⁹⁾ u. a. agglutinierende Sera, und zwar zum Teil schon nach Verimpfung geringer Quantitäten.

Die Ermittlung des Agglutiningehaltes eines Serums geschieht in der Weise, daß eine konstante Menge einer gut agglutinablen Kultur mit Serumverdünnungen verschiedenen Grades in Berührung gebracht wird. Diejenige Serumdosis, welche gerade noch imstande ist eine deutliche Agglutination herbeizuführen, gibt den „Agglutinationstiter“ an. Es ist zweckmäßig, eine Kultur von bekanntem agglutinablen Charakter, eine Standardkultur, hierfür zu verwenden und 1 Öse einer jungen Agarkultur, in 1 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt, als Testdosis zu wählen.

Die Verwendung agglutinierender Sera zu Schutz- und Heilzwecken kommt kaum in Betracht. Wenigstens ist der Agglutiningehalt eines Immunsersums als solcher nach unseren bisherigen Erfahrungen unerheblich und gibt lediglich in manchen Fällen einen Gradmesser ab für den Gehalt des Serums an eigentlichen Schutzstoffen. Hochwertige agglutinierende Sera spielen wesentlich für die Zwecke der Serodiagnostik eine Rolle, stellen freilich aber auch hier für uns ein geradezu souveränes Hilfsmittel dar (näheres hierüber vgl. Abschn. Serodiagnostik).

Literatur.

- 1) Charrin u. Roger, Compt. rend. soc. biol. 1899. S. 667.
- 2) Metschnikoff, Annal. Pasteur. 1891.
- 3) Bordet, Annal. Pasteur. 1895.
- 4) Pfeiffer, Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 7/8.
- 5) Gruber, Wiener klin. Wochenschr. 1896 u. Münchener med. Wochenschr. 1896.
— u. Durham, Münchener med. Wochenschr. 1896.
— Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1896.
Durham, ebendasselbst.
- 6) Pfeiffer u. Kolle, Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 12.
- 7) Grünbaum, Lancet. 1896.
- 8) Vidal, Semaine méd. 1896. Nr. 33 u. 51.

- 9) **Paltauf**, Kolle-Wassermann. 1904. IV.
- 10) **Friedberger u. Luerssen**, Deutsche med. Wochenschr. 1905.
- 11) **Prüschner**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1902. XXXI.
- 12) **Pfaundler**, ebendasselbst. 1898. XXIII.
- 13) **Durham**, Journ. of pathol. and bact. 1898 und Lancet 1898.
- 14) **Gruber**, Münchener med. Wochenschr. 1899.
- 15) **Sternberg**, Wiener klin. Wochenschr. 1898.
- 16) **Vincent**, Ann. Pasteur. 1898.
- 17) **Romberg**, Deutsche med. Wochenschr. 1901.
- 18) **Kolle**, zitiert nach **Paltauf**⁹⁾.
- 19) **Eisenberg u. Volk**, Zeitschr. f. Hygiene. 1902. XL.
- 20) **Wassermann**, Zeitschr. f. Hygiene. XLII.
- 21) **Joos**, Zentralbl. f. Bakt. 1903. XXXIII.
- 22) **Bail**, Arch. f. Hygiene. 1902. XLII.
- 23) **Owada**, (japanisch) 1905, zit. nach **Shibayama**²⁴⁾.
- 24) **Shibayama**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1906. XLII.
- 25) **Porges**, vgl. ³⁶⁾, ³⁹⁾, ⁴¹⁾.
- 26) **Friedberger**, Zentralbl. f. Bakt., Ref., Beiheft 1906. XXXVIII.
- 27) **Pfeiffer u. Kolle**, Zentralbl. f. Bakt. 1896. XX.
- 28) **Stern u. Korte**, Deutsche med. Wochenschr. 1904.
- 29) **Förster**, Zeitschr. f. Hygiene. 1897. XXIV.
- 30) **Jürgens**, ebendasselbst. 1903. XLIII.
- 31) **Brieger u. Mayer**, Deutsche med. Wochenschr. 1903.
- 32) **Fraenkel u. Otto**, Münchener med. Wochenschr. 1897.
- 33) **Landsteiner u. Reich**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. XXXIX.
- 34) **Landsteiner**, Zentralbl. f. Bakt., Ref. Beiheft, 1906. XXXVIII, 26.
- 35) **Schwald**, Deutsche med. Wochenschr. 1905.
- 36) **Kirstein**, Zeitschr. f. Hygiene. 1904. XLVI.
- 37) **Porges**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1906. XL.
- 38) **de Rossi**, ebendasselbst.
- 39) **Weil**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1904. XXXVI.
- 40) **Porges**, Wiener klin. Wochenschr. 1905.
- 41) **Streit**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1906. XL.
- 42) **Porges**, Zeitschr. f. experiment. Pathol. u. Therap. 1905.
- 43) **Dreyer**, Brit. med. Journ. 1904.
- 44) **Eisenberg**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1906. XLI.
- 45) **Jobling**, Zeitschr. f. Hygiene. 1906. LIII.
- 46) **Hirschfeld**, Arch. f. Hygiene. 1907. LX.
- 47) **Kraus u. v. Pirquet**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1902. XXXII.
- 48) **Neisser**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1904. XXXVI.
- 49) **Shiga**, Zeitschr. f. Hygiene. 1902. XLI.
- 50) **Bail u. Rubritius**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1907. XLIII.
- 51) **Ransom u. Kitashima**, Deutsche med. Wochenschr. 1898.
- 52) **Walker**, Journ. of pathol. and bact. 1902. Vol. 8. Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1903. XXXII, 115.
- 53) **Sacquépée**, Annal. Pasteur. 1901.
- 54) **Cohn**, Zeitschr. f. Hygiene. 1903. XLV.
- 55) **Müller**, Münchener med. Wochenschr. 1903 und Infektion u. Immunität. Jena, Fischer 1904. S. 216.
- 56) **Nicolle**, Annal. Pasteur. 1898.
- 57) **Dineur**, Bull. de l'Ac. Belg. 1898.
- 58) **de Rossi**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1904. XXXVI.
- 59) **Arrhenius**, Zeitschr. f. physikal. Chemie. XLVI.
- 60) **Kraus**, Wiener klin. Wochenschr. 1897.
- 61) — ebenda 1901.
- 62) **Kraus u. Joachim**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1904. XXXVI u. XXXVII.
- 63) **Pick**, Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1902.
- 64) **Winterberg**, Zeitschr. f. Hygiene. 1899. XXXII.
- 65) **Radziewsky**, Zentralbl. f. Bakt. 1899. XXVI und Zeitschr. f. Hyg. 1900. XXXIV.
- 66) **Bail**, l. c.²²⁾.

- 64) **Paltauf**, l. c.⁹⁾ und Wiener klin. Wochenschr. 1897.
- 65) **Löwit**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1903. **XXXIV**.
- 66) **Hahn u. Trommsdorff**, Münchener med. Wochenschr. 1900.
- 67) **Bordet**, Annal. Pasteur. 1899.
- 68) **Joos**, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. **XXXVI**.
- 69) **Friedberger**, Zentralbl. f. Bakt. 1901. **XXX** u. 1902. **XXXI**.
- 70) **Landsteiner u. Jagie**, Münchener med. Wochenschr. 1903 u. Wiener klin. Wochenschr. 1904.
- 71) **Zangger**, Zentralbl. f. Bakt., Ref. 1905. **XXXVI**.
- 72) **Neisser u. Friedemann**, Münchener med. Wochenschr. 1904.
Friedemann, Arch. f. Hygiene. 1906. **LV**.
- 73) **Kraus**, Zentralbl. f. Bakt., Ref. Beiheft. 1906. **XXXVIII**.
- 74) **Metschnikoff**, Immunität. Jena, Fischer 1902.
- 75) **Salimbeni**, Annal. Pasteur. 1897.
- 76) **Bail**, Prager med. Wochenschr. 1901.
- 77) **Pfeiffer**, Zentralbl. f. Bakter. 1896. **XIX**.
- 78) **Hoffmann**, Hygien. Rundschau. 1903.
- 79) **Kasten**, Deutsche med. Wochenschr. 1903.
- 80) **Friedberger u. Moreschi**, Zentralbl. f. Bakt. 1905. Ref. Beiheft. **XXXVIII**, 102.
- 81) **Löffler**, Deutsche med. Wochenschr. 1904.
- 82) **Kolle**, Klinisches Jahrbuch. **XIV**.
- 83) **Hetsch u. Kutscher**, ebendasselbst.
- 84) **Pfeiffer u. Kolle**, Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 46.
- 85) **Friedberger u. Moreschi**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. **XXXIX**.
- 86) **Scheller**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1904. **XXXVI**, 427 u. 694.
- 87) **Rodella**, ebendasselbst. 1900. **XXVII**.
- 88) **Brieger u. Schütze**, Deutsche med. Wochenschr. 1902.
- 89) **Rodet u. Lagrifoul**, Journ. de phys. et pathol. génér. 1902.

VII. Immunität und Antikörperbildung gegenüber nichtbakteriellen Stoffen.

Der bedeutsamste Fortschritt, den die Immunitätsforschung des letzten Jahrzehnts gebracht hat, besteht in der Erkenntnis, daß die Immunität gegen Infektionskrankheiten nur einen besonderen Teil der Abwehrmaßregeln repräsentiert, mit denen der Organismus das Eindringen körperfremder und artfremder Elemente ganz allgemein beantwortet. Die Unempfindlichkeit, die ein Individuum nach Überstehen einer Infektion erwirbt, erscheint uns heute nicht mehr als ein so seltsames, geradezu rätselhaftes und außer jedem Zusammenhang mit sonstigen biologischen Vorgängen auftretendes Phänomen. Wir wissen vielmehr, daß Zustände ganz analoger Art und vor allen Dingen die durch Schutzstoffbildung charakterisierten spezifischen Blutveränderungen auch in allen jenen Fällen zur Entwicklung gelangen, in denen man dem Organismus statt der lebenden Infektionserreger oder der Infektionsgifte beliebige andere Zellarten oder gewisse nichtbakterielle chemische Stoffe einverleibt. Ebenso wie bei der antiinfektiösen Immunität Schutzstoffe gegen Bakterienzellen gebildet werden, löst die Injektion von Körperzellen der aller verschiedensten Art im Organismus spezifische Antikörperbildung aus, so daß z. B. gegen rote und weiße Blutkörperchen, Epithelzellen, Spermazellen usw. Lysine, Agglutinine, Paralysine, Präcipitine, genau wie bei den Bakterien, zur Entstehung gelangen. Nach dem Vorgange Metschnikoffs können wir alle diese anticellulären Immunstoffe unter dem einheitlichen Begriffe der „Cytotoxine“ zusammenfassen, und die Bakterioly sine, Bakteriotropine usw. würden

ebenso wie z. B. die immunisatorisch gewonnenen Hämolsine nur eine einzelne Art cytotoxischer Immunsustanzen darstellen. Eine Sonderstellung kann somit den antibakteriellen Antikörpern nicht mehr zuerkannt werden. Daß eine ganze Reihe nichtbakterieller eiweißartiger pflanzlicher und tierischer Gifte zur Antitoxinbildung führt und sich in dieser Hinsicht von den echten Bakterientoxinen absolut nicht unterscheidet, haben wir bereits früher gesehen. Auch Fermente erzeugen im Körper Antifermente, und endlich wird die Einführung von artfremden, ja in manchen Fällen sogar artgleichen, nur körperfremden genuinen Eiweißstoffen von dem Organismus mit der Erzeugung spezifischer Antikörper, der Eiweißpräzipitine, beantwortet. Selbst Albumosen und Peptone können nach einigen Beobachtungen vielleicht noch eine Reaktion der angedeuteten Art auslösen, wogegen sonst den nicht spezifischen tiefen Abbauprodukten der Eiweißkörper ebenso wie allen Substanzen von nicht eiweißartigem Charakter diese Fähigkeit abgeht. Vereinzelte Mitteilungen über ein spezifisches Immunserum gegen Morphium, Solanin usw. sind einstweilen mit Vorsicht aufzunehmen.

Müssen wir nach alledem die Immunität bei Infektionskrankheiten und die spezifischen Immunsera gegen Bakterien und Bakteriengifte unter dem allgemeineren Gesichtspunkt einer Abwehrreaktion betrachten, wie sie auch sonst unter abnormen Verhältnissen, d. h. bei Eindringen fremdartiger Substanzen von dem Organismus ausgeht, so ist andererseits auch der Zusammenhang dieser Erscheinungen mit den Vorgängen der Ernährungsphysiologie offenbar. Es ist namentlich das große Verdienst von Ehrlich, die weitgehende Übereinstimmung erkannt und nachdrücklichst betont zu haben, die zwischen der Bakterien- und Bakteriengiftwirkung einerseits und der Einverleibung und Assimilation von Nährstoffen andererseits besteht. Er hat damit eine Brücke geschlagen zwischen normalen physiologischen Vorgängen und pathologischen Zuständen und gezeigt, daß alle unter dem Begriffe der Immunitätsreaktion zusammenzufassenden Leistungen des Organismus ihr Vorbild schon normalerweise in den Erscheinungen der Ernährungs- und Stoffwechselphysiologie besitzen. In dem Bilde der Seitenkettentheorie gelangen, wie bereits früher hervorgehoben, diese Anschauungen zu prägnantem Ausdruck.

Alle diejenigen Substanzen, welche befähigt sind, im Tierkörper spezifische Antistoffe entstehen zu lassen, bezeichnen wir als „**Antigene**“ (Kraus). In diesem Sinne sind Bakterien und Bakteriengifte, Blutkörperchen, Epithelien, die verschiedenartigen Körperzellen, pflanzliche und tierische Eiweißstoffe und, soweit wir mit ihnen Antisera erzeugen können, Fermente usw. als Antigene charakterisiert; wir sprechen im besonderen von lysogener, agglutinogener, präcipitinogener Eigenschaft jener Stoffe, oder aber von dem in ihnen enthaltenen Lysogen, Agglutinogen etc. Diese Namen würden also zugleich dem entsprechen, was wir bei den Bakterien in unseren früheren Darlegungen als agglutinable, präcipitable usw. Substanz bezeichnet haben.

1. **Hämolsine, Hämotropine, Hämagglutinine.** Am besten bekannt ist das Verhalten des Organismus bei der Einverleibung fremdartiger roter Blutkörperchen. Genau wie bei bakterieller Infektion werden hier anticelluläre Immunstoffe gebildet, die den Charakter der Lysine, Tropine und Agglutinine tragen können. Ganz besonders sind es die Hämolsine, die als wichtigstes Reaktionsprodukt zur Entstehung gelangen und für uns deshalb von ganz besonderem Interesse sind, weil sie fast in allen Beziehungen mit den Bakte-

riolysinen übereinstimmen und für das genauere Studium dieser letzteren sogar die eigentliche Grundlage abgegeben haben. Unsere Kenntnisse über Eigenschaften und Wirkungsweise der Bakterioly sine gehen zum größten Teil auf Untersuchungen zurück, die zuerst bei den Hämoly sinen angestellt worden sind.

Fast zu gleicher Zeit hatten Belfanti u. Carbone¹⁾ und Bordet²⁾ gefunden, daß Tiere, denen man Blutkörperchen einer fremden Tierart einspritzt, ein für diese Tierart giftiges Serum liefern. Die Giftigkeit beruhte, wie sich alsbald ergab, auf der Fähigkeit des Serums, die Blutkörperchen der fremden Tierart rasch zur Auflösung zu bringen. Belfanti und Carbone machten ihre Beobachtungen an Pferden, die wiederholt mit Kaninchenblut geimpft wurden, Bordet benutzte Meerschweinchen, die er mit Kaninchenblut vorbehandelte. Vor allen Dingen aber verdanken wir Bordet die grundlegenden Feststellungen über die besonderen Eigenschaften des so erzeugten hämolytischen Immuns erums und über die bei der Hämolyse stattfindenden, in vitro nachweisbaren, mit bakteriolytischen Wirkungen ganz übereinstimmenden feineren Vorgänge. Weiterhin haben dann Ehrlich und seine Mitarbeiter (Morgenroth³⁾, Sachs⁴⁾, v. Dungern⁵⁾, Neisser⁶⁾, Marshall⁷⁾, Kyes⁸⁾ u. a.) das Studium der hämolytischen Sera und der Hämolyse durch eine Reihe wichtiger Arbeiten gefördert, denen sich später bestätigende und ergänzende Untersuchungen von den verschiedensten Seiten anschlossen.

Die Hämolyse besteht darin, daß das Hämoglobin aus den roten Blutkörperchen austritt, deren Stroma normalerweise als diffusionsverhindernde Membran für das Hämoglobin undurchlässig ist. Bei Zusatz eines hämolytischen Immuns erums zu einer Blutkörperchenaufschwemmung teilt sich der frei gewordene Blutfarbstoff der Flüssigkeit mit, so daß statt der ursprünglich stark getrübbten Flüssigkeit eine völlig klare Blutlösung entsteht und das Blut „lackfarben“ wird. Auch die Hämolyse beruht, wie die Bakteriolyse, auf dem Zusammenwirken zweier verschiedener Substanzen, des spezifischen hämolytischen Immunkörpers (Ambozeptors) und des Komplementes. Der Ambozeptor, von resistenter Art, kann durch Erhitzen auf 56—58° inaktiviert und durch Zusatz von frischem normalen Serum (Komplement) wieder aktiviert werden. Die Bindung des hämolytischen Immunkörpers an die Blutkörperchen erfolgt schon in der Kälte, selbst bei 0°, während die lösende Wirkung des Komplementes erst bei höheren Temperaturen (Blutwärme) stattfindet. Durch Reagenzglasversuche, wie sie in dem Kapitel Bakteriolyse geschildert worden sind, konnten diese Verhältnisse aufgedeckt werden.

Die Hämoly sine sind, wie die Bakterioly sine und andere Immunstoffe, spezifischer Natur und lösen gewöhnlich nur die zu ihrer Erzeugung verwendete Blutkörperchenart. Am sichersten und fast regelmäßig gelingt es, bei Benutzung von Blutkörperchen einer fremden Tierart spezifische Hämoly sine zu erzeugen und z. B. von Kaninchen, die man mit Rinderblut, Hammelblut, Ziegenblut, Pferdeblut usw. vorbehandelt, ein Rinderbluthämolysin, Hammelbluthämolysin usw. zu erhalten. Derartige Hämoly sine bezeichnet man als Heteroly sine, im Gegensatz zu den von Ehrlich und Morgenroth nachgewiesenen Isoly sinen, die dann zustande kommen, wenn man ein Tier mit dem Blute eines anderen Individuums der gleichen Art behandelt. Die Existenz von Autoly sinen, d. h. von Stoffen, welche die eigenen Blutkörperchen eines Tieres zu lösen imstande wären, ist bisher nicht mit Sicher-

heit erwiesen. Wenigstens hatten Ehrlich und Morgenroth bei ihren Versuchen, Ziegen durch intraperitoneale Injektion großer Mengen ihres eigenen Blutes zur Erzeugung eines spezifisch hämolytischen Serums zu veranlassen, nur unsichere oder zum mindesten nicht eindeutige Ergebnisse. Höchstens unter pathologischen Verhältnissen scheinen Autolysine zu entstehen und eine Auflösung der eigenen Blutkörperchen herbeiführen zu können.

Wie die Bakteriolyse kommen auch Hämolyse normalerweise in dem Serum bestimmter Tiere und Tierarten vor. Sie entsprechen den von Buchner als globulicide Substanzen bezeichneten Stoffen. Ihr Verhältnis zu den immunisatorisch gewonnenen Hämolyse ist zwar noch nicht völlig klargestellt, doch spricht vieles für die qualitative Verschiedenheit beider Stoffe.

Daß außer den Hämolyse als Reaktionsprodukte bei der Blutimmunisierung auch agglutinierende Substanzen, Hämagglutinine, auftreten, welche die Fähigkeit besitzen, im Reagenzglas eine Zusammenballung und Verklumpung der roten Blutkörperchen herbeizuführen, ist durch Bordet⁹⁾, Malkoff¹⁰⁾, Sick¹¹⁾, Lüdke¹²⁾ u. a. konstatiert worden. Auch in dem normalen Serum finden sich mitunter schwach wirksame Hämagglutinine. Die Verschiedenheit der Agglutinine und der lytischen Ambozeptoren ist, wie bei der Bakteriolyse, auch für die Hämolyse durch die Untersuchungen von Ehrlich u. Morgenroth³⁾, Sachs⁴⁾, Klein¹³⁾, Browning¹⁴⁾ u. a. nachgewiesen. Über die Beziehungen zwischen Hämagglutination und Hämolyse, sowie über die hierbei vielleicht wirksamen Substanzen fettartiger Natur, im besonderen Lecithin, vgl. außerdem L. und P. v. Liebermann¹⁵⁾.

Hämotrope Eigenschaften der Immunsera sind von Neufeld und Töpfer zuerst beobachtet und genauer studiert worden. Die Wirkung dieser Stoffe zeigt sich, wie bei den bakteriotropen Substanzen, darin, daß sie die Blutkörperchen für die Aufnahme durch Leukocyten präparieren; sie befördern die Phagocytose der roten Blutkörperchen. Daß Hämotropine Substanzen eigener Art darstellen und von den Hämolyse sicher getrennt werden können, daß also diejenigen Stoffe des Immunserums, welche die Aufnahme der roten Blutkörperchen durch Phagozyten herbeiführen, von denjenigen, welche ihre Auflösung bewirken, ganz verschieden sind, muß nach den Arbeiten von Neufeld u. Töpfer¹⁶⁾, Neufeld u. Bickel¹⁷⁾, Barrat¹⁸⁾, Hektoen¹⁹⁾, Keith²⁰⁾ u. a. entgegen dem früher namentlich von Metschnikoff vertretenen unitarischen Standpunkte als Tatsache anerkannt werden.

2. Andere Cytotoxine. Ebenso wie gegen rote Blutkörperchen gelingt es auch gegenüber einer großen Zahl anderer tierischer Zellen Immunität und spezifische Antikörper zu erzeugen. Der Charakter der cytotoxischen Immunstoffe kann ein sehr verschiedener sein und bald dem der Lysine, bald dem der Agglutinine oder Präcipitine entsprechen, bald auch in einer bewegungshemmenden und formverändernden Einwirkung auf die betreffenden Zellen zum Ausdruck gelangen. In jedem Falle gibt das durch Vorbehandlung mit irgend einer fremden Zellart von einem Tiere gewonnene Immunserum im Reagenzglas einen schädigenden Einfluß auf diese Zellart zu erkennen und zwar in ganz spezifischer Weise. So zeigte von Dungern²¹⁾, daß Meerschweinchen, die mit Flimmerepithelien aus der Trachea des Rindes wiederholt behandelt werden, ein Serum liefern, das in der Form der Pfeifferschen Reaktion Flimmerepithelien in der Peritonealhöhle von Meerschweinchen ihrer Flimmerbewegung beraubt und abtötet. Durch Injektion von Mesenterialdrüsen und Milz von Kaninchen und Ratten erhielt

Metschnikoff²³⁾ bei Meerschweinchen ein spezifisches Leukotoxin, d. h. ein Serum, welches die Kaninchenleukocyten rasch auflöste. Durch Vorbehandlung mit Spermatozoen konnten Landsteiner²²⁾, Metschnikoff^{23a)} und Moxter²⁴⁾ ein spermotoxisches Serum darstellen, das Spermatozoen *in vitro* lähmte und abtötete. Als Nephrotoxine (Lindemann²⁵⁾, Néfédieff²⁶⁾, Bierry u. Petit²⁷⁾) Hepatotoxine (Délezenne²⁸⁾, Deutsch²⁹⁾, Cantacuzène³⁰⁾, Centanni³¹⁾, Michaelis u. Fleischmann³²⁾), Neurotoxine (Délezenne²⁸⁾, Centanni³¹⁾) sind spezifische Immunsera gegen Nieren-, Leberzellen, Nerven- und Gehirnschubstanz dargestellt worden. Ferner haben zahlreiche Forscher durch Behandlung von Tieren mit den Zellen von Pankreas, Nebenniere, Schilddrüse, Herzmuskel, Ovarium, Magenschleimhaut usw. cytotoxische Antikörper gewonnen, die ihre Wirksamkeit gegen die entsprechenden Gewebszellen und speziell auch nur gegen die Gewebszellen derjenigen Tierart richteten, die das zur Vorbehandlung benutzte Zellmaterial lieferte (Surmont³³⁾, Bigard u. Bernard³⁴⁾, Gontscharokoff³⁵⁾, Centanni u. Ravenna³⁶⁾, Ceconi u. Robecchi³⁷⁾, Skrobansky³⁸⁾, Theohari u. Babes³⁹⁾). Hesse u. Römer⁴⁰⁾ stellten Antikörper gegen Netzhautelemente dar. Von besonderem Interesse sind namentlich die nach Injektion von Placentarbestandteilen im Blute der vorbehandelten Tiere auftretenden, die Zellen der Eiperipherie lösenden Antistoffe, die Syncytiolysine, weil hierdurch zugleich ein wichtiger Einblick in die physiologischen Prozesse während der Gravidität gewonnen und vielleicht auch eine Erklärung für gewisse pathologische Zustände (Eklampsie) gegeben wird (Veit⁴¹⁾; ferner Kollmann⁴²⁾, Kawasoye⁴³⁾, Weichardt⁴⁴⁾ u. a.). Endlich seien auch Experimente erwähnt, wie sie v. Dungern⁴⁵⁾ und Jensen⁴⁶⁾ anstellten, um durch Behandlung von Tieren mit Epithelzellen (Brustdrüsenepithelien, Krebszellen) ein hiergegen spezifisch wirksames Immunserum zu erhalten und zu Heilversuchen an karcinomatösen Menschen bzw. Mäusen zu verwenden.

Auch der sehr bedeutsamen Ergebnisse, die Ehrlich⁴⁷⁾ bei seinen experimentellen Krebsstudien in jahrelanger systematischer Arbeit gewonnen hat, sei an dieser Stelle gedacht. Es hat sich herausgestellt, daß Mäuse und Ratten nach erfolgloser Impfung mit avirulenten Tumoren späterhin mit geringen Ausnahmen die Einimpfung virulentesten Carcinom- bzw. Sarkommaterials vertragen, also eine aktive Immunität gegenüber verschiedenen Geschwülsten erwerben können. Wenn es nach Ehrlichs Erfahrungen für ein praktisches Arbeiten zunächst völlig ausreicht, „die Carcinomzelle als solche mit einem koloniebildenden Parasiten“ zu analogisieren, beweisende Beobachtungen für den parasitären Charakter jener Geschwülste aber bisher nicht vorliegen, so würde es sich eben in diesem Falle um eine Immunität gegenüber bestimmten fremdartigen Zellen handeln. (Vgl. auch Apolant⁴⁸⁾.)

3. **Antitoxine.** Daß Antitoxine nicht nur gegen Bakteriengifte, sondern auch gegen andere Toxine pflanzlichen und tierischen Ursprungs vom Körper gebildet werden, wurde bereits mehrfach hervorgehoben. Ricin, Abrin, Croton, Robin seien nochmals als Pflanzengifte dieser Art erwähnt. Um die Herstellung eines Pollenantitoxins („Pollantin“), d. h. eines gegen die giftige Substanz der Pollen verschiedener Gramineen wirksamen Immunserums hat sich Dunbar⁴⁹⁾ große Verdienste erworben und damit zugleich eine spezifische Serumtherapie des Heufiebers ermöglicht. Nach den Untersuchungen Weichardts⁵⁰⁾ soll das Pollantin weniger den echten Antitoxinen als den lytischen Ambozeptoren verwandt sein. Weichardt⁵¹⁾ hat ferner in einer Reihe von Arbeiten den Beweis zu erbringen versucht, daß die funktionierenden

Muskeln des Warmblüters ein Toxin produzieren, das zur Ermüdung in ursächlicher Beziehung steht und, in größeren Mengen Tieren injiziert, Sopor und schwere Intoxikationserscheinungen hervorruft. Ein hiergegen von ihm dargestelltes Antitoxin neutralisiert das Ermüdungstoxin, unterscheidet sich von anderen Antitoxinen jedoch durch seine leichte Dialysierbarkeit. Von sonstigen, mit antigenen Eigenschaften behafteten Toxinen tierischen Ursprungs sei nochmals auf das Schlangengift, Aalgift, Krötengift, Spinnengift verwiesen.

4. **Antifermente.** Die erste einschlägige Mitteilung stammt von Hildebrandt⁵²⁾, der durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Emulsin ein wirksames Antiserum erhielt. Beitzke und Neuberg⁵³⁾ haben in jüngster Zeit diese Versuche weitergeführt. Daß die peptonisierenden Fermente der Bakterien im Körper von Tieren spezifische Antifermente entstehen lassen, ist dann durch v. Dungern⁵⁴⁾ gezeigt worden. Die Untersuchungen von Briot⁵⁵⁾ und namentlich von Morgenroth beziehen sich auf die Erzeugung eines Immunserums gegen Labferment. Durch entsprechende Vorbehandlung von Ziegen mit tierischem Lab gelang es Morgenroth⁵⁶⁾, einen spezifischen Antikörper zu gewinnen, der die Fermentwirkung des Labs aufhob und zwar in ganz spezifischer Weise, insofern, als das nämliche Serum gegenüber einem pflanzlichen Labferment (Cynarase) wirkungslos blieb. Die Beziehungen zwischen Labferment und Antilab sind dann weiterhin noch vielfach studiert worden (Korschun⁵⁷⁾ u. a.). Antifermente konnten ferner dargestellt werden gegen Fibrinferment (Bordet u. Gengou⁵⁸⁾), Pankreatin (Pollack⁵⁹⁾), Pepsin (Sachs⁶⁰⁾), Trypsin (Fermi und Pernossi⁶¹⁾, Achalme⁶²⁾), Tyrosin (Gessard⁶³⁾), Steapsin (Schütze⁶⁴⁾), Lactase (Schütze⁶⁵⁾) u. a.

Wie andere Antikörper kommen auch die Antifermente gelegentlich in geringer Menge im Serum normaler Tiere vor.

5. **Präcipitine.** Die zuerst durch Kraus⁶⁶⁾ beobachtete spezifische Niederschlagsbildung, die bei Berührung eines Immunserums mit dem Filtrate der zugehörigen Bakterienkultur eintritt, hat sich als eine Reaktion von allgemeiner Bedeutung herausgestellt. Nicht nur die in keimfreien Kulturfiltraten vorhandenen bakteriellen Substanzen, sondern auch Eiweißstoffe der verschiedensten Art besitzen „präcipitinogene“ Fähigkeiten. Seitdem Tchistovitch⁶⁷⁾ und Bordet⁶⁸⁾ zeigen konnten, daß man durch Vorbehandlung von Tieren mit heterologen tierischen Eiweißstoffen spezifische Präcipitine erhält, ist diese Tatsache sehr bald für eine große Reihe von Eiweißkörpern durch zahlreiche Arbeiten bestätigt worden.

Die Darstellung präcipitierender Immunsera ist freilich nicht ganz leicht und gewöhnlich mit großen Tierverlusten verbunden. Es macht sich nämlich bei der parenteralen Einverleibung fremdartiger Eiweißstoffe oft das bereits in anderem Zusammenhange erwähnte Phänomen der Überempfindlichkeit bemerkbar. Tiere, welche eine einmalige Injektion eines heterologen Serums leidlich überstanden haben, werden für spätere Einspritzungen immer empfindlicher, reagieren mit stärkeren Allgemeinerscheinungen und gehen bei einer der folgenden Injektionen ein. Dabei handelt es sich um eine ganz spezifische Empfindlichkeit, die sich lediglich gegenüber der zur Vorbehandlung benutzten fremden Serumart (Eiweißart) äußert.

Die Tatsache, daß statt der Immunität eine Überempfindlichkeit als Folge systematischer Immunisierungsversuche eintritt, ist speziell für die Eiweißstoffe nichtbakterieller Art durch Héricourt u. Richet⁶⁹⁾, ferner durch Arthus⁷⁰⁾,

Wolff-Eisner⁷¹⁾, Friedemann u. Isaac⁷²⁾, Nicolle⁷³⁾ u. a. beobachtet und genauer studiert worden und stimmt mit einem Teil derjenigen Erscheinungen überein, welche v. Pirquet u. Schick⁷⁴⁾ unter dem Namen der „Serumkrankheit“ beschrieben haben. Man hat diese Art immunisatorisch entstandener Überempfindlichkeit auch als „Anaphylaxie“ (Richt⁷⁵⁾, Arthus) oder als „Phänomen von Arthus“ bezeichnet. Eine befriedigende Erklärung für das Wesen der Erscheinung läßt sich trotz zahlreicher exakter, auf eine genaue Analyse des Vorganges gerichteter Experimente nicht geben. Nur wird von verschiedenen Forschern die Ansicht vertreten, daß die Giftüberempfindlichkeit in gewissem Sinne doch eine Immunitätsreaktion darstelle und mit der Antikörperbildung in Zusammenhang stehe.

Eine besondere Form der Serumüberempfindlichkeit, die wohl mit Recht von der eben besprochenen getrennt werden muß, bildet das sog. „Phänomen von Theobald Smith“. Es wurde zuerst von Otto⁷⁶⁾ und, unabhängig von ihm, etwa gleichzeitig auch von Rosenau u. Anderson⁷⁷⁾ beschrieben und späterhin von Remlinger⁷⁸⁾, sowie Besredka u. Steinhardt⁷⁹⁾ weiter untersucht. Zum Unterschiede von der Anaphylaxie (Arthus) zeigt sich das Smithsche Phänomen darin, daß Tiere, die nur eine einmalige Seruminjektion erhalten haben, schon bei der nächsten Einspritzung des nämlichen Serums schwer erkranken und gewöhnlich sterben. Theobald Smith⁸⁰⁾ hatte die erste einschlägige Beobachtung bei Meerschweinchen gemacht, die zum Zwecke der Serumbewertung mit Mischungen von Diphtherieserum (Pferdeserum) und Diphtherietoxin behandelt worden waren und diesen Eingriff anscheinend ohne jeden Schaden überstanden hatten. Es stellte sich heraus, daß diese Tiere schwer erkrankten oder auch akut eingingen, wenn man ihnen einige Wochen später normales Pferdeserum injizierte. Obwohl, wie die weiteren Untersuchungen Ottos lehrten, das Diphtherietoxin das Zustandekommen einer hochgradigen Serumüberempfindlichkeit begünstigt, ist doch die Hauptursache in der ersten Serumeinspritzung zu erblicken. Die Injektion von Pferdeserum allein genügt eben schon, um das in Rede stehende Phänomen auszulösen, und zwar läßt besonders die Vorbehandlung mit minimalen Serumdosissen die Erscheinung der Überempfindlichkeit meist recht deutlich zur Entwicklung gelangen. Auch diese Eigenschaft ist vorläufig noch nicht vollkommen zu verstehen. Nur verdient die neuerdings durch Otto⁸¹⁾, sowie Gay u. Southard⁸²⁾ festgestellte Tatsache hervorgehoben zu werden, daß sich die Anaphylaxie mit dem Serum der vorbehandelten Tiere auf andere Individuen übertragen läßt. Gewisse bei der Hämolyse durch Immunsera gemachte Beobachtungen von Friedberger u. Moreschi⁸³⁾ gehören vielleicht ebenfalls in das so rätselhafte Gebiet der Anaphylaxie.

Die ersten Mitteilungen über Eiweißpräcipitine stammen von Tschistowitch⁶⁷⁾, dem es gelang, durch Vorbehandlung von Kaninchen mit dem Serum fremder Tierarten (Pferdeserum oder Aalserum) ein Immunsorum zu erhalten, das bei Vermischung mit der zur Immunisierung benutzten Serumart Niederschlagsbildung ergab. Ähnliches beobachtete alsdann Bordet⁶⁸⁾ und erweiterte diese Feststellungen zugleich dahin, daß auch andere Eiweißkörper, z. B. die Milch fremder Tiere, die gleichen Präcipitationsvorgänge auslösen. Vor allen Dingen aber gebührt Uhlenhuth⁸⁴⁾ das Verdienst, diese Verhältnisse durch exakte Untersuchungen genauer erforscht, sowie besonders auf das streng spezifische Verhalten der Eiweißpräcipitine hingewiesen und damit eine neue biologische Eiweißdifferenzierungsmethode begründet zu haben. Der Umstand,

daß Tiere, die mit dem Eiweiß (Blut, Serum usw.) einer anderen Tierart, z. B. auch des Menschen, vorbehandelt werden, ein nur auf dieses Eiweiß wirkendes Präcipitin liefern, war bereits von Tschistovitch und Bordet, sowie Wassermann⁸⁵⁾ erkannt worden, fand jedoch erst durch Uhlenhuth und unabhängig von ihm durch Wassermann und Schütze⁸⁶⁾ die entsprechende diagnostische Verwertung (Näheres s. Abschn. Serodiagnostik).

Die Eigenschaften des Laktoserums, d. h. eines nach Behandlung mit Milch bei Tieren zu erzeugenden Immunserums, wurden im Anschluß an die ersten Mitteilungen von Bordet durch Fish⁸⁷⁾, Schütze⁸⁸⁾, Wassermann⁸⁵⁾ u. a. eingehend studiert. Im besonderen zeigte sich auch hier eine streng spezifische Wirkung [der Immunstoffe insofern, als das Präcipitin des Laktoserums lediglich mit der homologen Milchart, z. B. Kuhmilch, nicht aber mit andersartiger Milch, etwa Ziegenmilch oder Frauenmilch einen Niederschlag gab. Die Präcipitation tritt nach Schütze bei Verwendung gekochter Milch ebenso zutage wie mit roher Milch. Weitere Präcipitine konnten dargestellt werden gegen Eiereiweiß von Hühnern, Tauben und Enten (Uhlenhuth⁹⁰⁾, Myers⁹¹⁾), gegen Knochen (Schütze⁸⁹⁾), gegen Muskeleiweiß (Schütze⁹²⁾), Placentareiweiß (Liepmann⁹³⁾, Freund⁹⁴⁾), Albumosen (Pick u. Spiro⁹⁵⁾), Peptone (Myers⁹⁴⁾). Eiweißhaltige pathologische Produkte, wie Eiweißharn, Ascites, Pleuraexsudate, Hydrocelenflüssigkeit usw., lassen gleichfalls nach den Untersuchungen von Leclainche u. Vallée⁹⁶⁾, Dieudonné⁹⁷⁾, Mertens⁹⁸⁾, Zülzer⁹⁹⁾, Schütze⁹²⁾ u. a. im Körper der Versuchstiere spezifische Präcipitine entstehen. Centanni¹⁰⁰⁾ beobachtete im Blute von Schafen, die an Leberdistomatose litten, ein auf Leberextrakt der Tiere wirkendes Präcipitin, also ein Autopräcipitin. Von Wichtigkeit ist ferner die durch Myers⁹¹⁾, Schütze⁹²⁾, Nolf¹⁰¹⁾, Jacoby¹⁰²⁾, Kowarski¹⁰³⁾ u. a. festgestellte Tatsache, daß die aus dem Serum gewonnenen Eiweißkörper (Globuline), sowie namentlich auch Stoffe pflanzlichen Ursprungs (Ricin, Albumosen aus Mehl) zur Präcipitinbildung führen können. Die Untersuchungen von Ascoli¹⁰⁴⁾ und seiner Mitarbeiter endlich lassen erkennen, daß das genaue Studium aller jener Präcipitationsvorgänge vielleicht berufen ist, über gewisse Fragen der Ernährungsphysiologie und Eiweißresorption Licht zu verbreiten.

Präcipitierende Substanzen kommen auch normalerweise im Blutserum gesunder Tiere in Spuren vor. Sie gelangen aber erst wie alle übrigen Antikörper im immunisierten Organismus zu reicher Entwicklung. Cantacuzène¹⁰⁵⁾ behauptet, daß die Präcipitine von den Leukocyten gebildet werden; die lymphoiden Organe, vor allem die Milz, liefern nach seinen Beobachtungen die wirksamen Substanzen (Pferdeserumpräcipitin, von Kaninchen gewonnen). Nach Versuchen von Kraus¹⁰⁶⁾ und Ascoli¹⁰⁴⁾ darf angenommen werden, daß die Präcipitine des Normalserums eine Vielheit von Präcipitinen repräsentieren. Die Immunpräcipitine können durch Ammoniumsulfat ausgefällt werden und haften an dem Euglobulin (Pick¹⁰⁷⁾, Oppenheimer u. Michaelis¹⁰⁸⁾, Jacoby¹⁰⁹⁾, Landsteiner u. Calvo¹¹⁰⁾ u. a.). Durch Pepsinsalzsäure und Trypsin werden Serum- und Eiweißpräcipitine zerstört (Oppenheimer u. Michaelis), durch höhere Temperaturen geschädigt (Tschistovitch, Myers). Durch Erhitzen auf 60—70° werden, ähnlich wie dies Kraus und v. Pirquet zuerst für die Bakterienpräcipitine feststellten, auch die Eiweißpräcipitine nur ihrer fällenden Fähigkeit, nicht ihrer bindenden Kraft beraubt (Müller¹¹¹⁾, Eisenberg¹¹²⁾, Oppenheimer u. Michaelis). Es entstehen auf diese Weise

die nur noch eine haptophore Gruppe besitzenden „Präcipitinoide“ (auch „Präcipitoide“).

Die präcipitable (präcipitinogene) Substanz scheint nach den Ermittlungen von Eisenberg ebenfalls komplexer Natur zu sein, wie dies Kraus und Joachim für die bakteriellen Präcipitinogene nachgewiesen haben. Durch 1—1½ stündiges Erhitzen einer verdünnten Eiweißlösung auf 78° konnte Eisenberg deren Koagulierbarkeit vernichten, während ihre Bindungsfähigkeit für das Präcipitin ganz unverändert erhalten blieb. Die resistente bindende (haptophore) Gruppe des Präcipitins wird von Kraus genau wie die des Präcipitins als Präcipitoid bezeichnet; für die thermolabile Gruppe hat Pick den Namen „Koagulin“ vorgeschlagen. (Die Bezeichnung „Koagulin“ für die fällende Gruppe des Präcipitins anzuwenden oder überhaupt mit dem „Präcipitin“ zu identifizieren, ist nicht im Sinne der von Pick und Kraus aufgestellten Nomenklatur. Das Koagulin ist der bei der spezifischen Präcipitation wirksam fällende bzw. gefällte Bestandteil des Präcipitinogens.)

Welcher Art der spezifische Niederschlag, das Präcipitat, ist, und worauf überhaupt der ganze Vorgang der Niederschlagsbildung in letzter Linie beruht, ist zur Zeit noch nicht mit Sicherheit zu sagen. Ähnlich wie bei der Agglutination gehen höchstwahrscheinlich Prozesse chemischer Bindung und kolloidaler Reaktionen Hand in Hand. Ein Überschuß von Präcipitin hindert, wie Michaelis¹¹⁴⁾ gefunden, die Präcipitation niemals. Dagegen ist ein Überschuß von Präcipitinogen von einer gewissen Grenze an hinderlich. Nach den Untersuchungen von Pick¹⁰⁷⁾, Leblanc¹¹³⁾, Müller¹¹¹⁾ und v. Dungern enthält das Präcipitat Eiweißkörper. Eine äußerst bemerkenswerte Eigenschaft der Präcipitate besteht darin, daß sie andere Stoffe der verschiedensten Art an sich reißen und binden. Auf das Phänomen der sogenannten Komplementbindung wird im folgenden Abschnitt eingegangen werden. Hier sei namentlich darauf hingewiesen, daß das rasche Verschwinden der Antikörper, wie es bei der passiven Immunisierung unter Verwendung von Heteroimmunstoffen die Regel ist, in vielen Fällen durch eine Bindung an spezifische Präcipitine veranlaßt sein kann. Das fremdartige Serumeiweiß läßt als Reaktionsprodukt des Organismus präcipitierende Antistoffe entstehen, die mit dem injizierten Eiweiß eine spezifische Bindung eingehen und in weiterer Folge auch das Antitoxin an sich reißen. So zeigten Dehne u. Hamburger¹¹⁵⁾, daß Tiere, denen man Tetanusantitoxin in Form eines vom Pferde stammenden Immunserums injizierte, dieses Antitoxin in dem gleichen Maße wieder verloren, in dem ihr Blut Pferdeserumpräcipitin bildete. Auch Sacharoff¹¹⁶⁾ gelangte für das Diphtherieantitoxin zu den gleichen Ergebnissen; er fand, daß die Ausscheidung des von einer fremden Tierart gelieferten Diphtherieantitoxins in engster Beziehung zur Präcipitinbildung steht, und daß das entstandene Präcipitat mit den niedergeschlagenen Eiweißkörpern auch das hieran haftende Antitoxin einschließt. Daß diese antikörperbindende Kraft der Eiweißpräcipitate aber nicht in allen Fällen das rasche Verschwinden heterologer Immunstoffe bedingt, geht aus Untersuchungen von Manteufel¹¹⁷⁾ hervor, der zeigen konnte, daß Agglutinine (Typhusagglutinin) sich von dem Auftreten präcipitierender Wirkungen im Körper passiv immunisierter Tiere völlig unabhängig verhalten. Die gegenteilige Angabe von Kraus und Pribram¹¹⁸⁾, daß auch die Agglutinine an die präcipitable Substanz des Serumeiweißes derart eng gebunden seien, daß sie durch das Zustandekommen der Ver-

bindung von Präcipitin und präcipitabler Substanz unwirksam gemacht würden, besitzt somit jedenfalls keine allgemeine Gültigkeit. Für die bakteriolytischen Immunstoffe haben Wassermann und Bruck¹¹⁹⁾ dartun können, daß ihre Ausscheidung von der Präcipitation des Serumeiweißes unabhängig ist.

Daß innerhalb des Tierkörpers Präcipitin und präcipitable Substanz aufeinander reagieren, ohne daß es zur Entstehung eines Niederschlages kommt, scheint nach den bisher vorliegenden Beobachtungen angenommen werden zu müssen (Rostoski¹²⁰⁾ u. a.) und speziell aus den sehr genauen Untersuchungen v. Dungerns^{120a)} über das Majaplasma bei Kaninchen hervorzugehen. Auch die eben erwähnten Experimente von Dehne und Hamburger, Sacharoff und Manteufel sprechen in dem gleichen Sinne. Genau wie bei der Bakterienagglutination und -Präcipitation ist das Auftreten von Eiweißpräcipitaten offenbar ein sich lediglich im Reagenzglase einstellendes Phänomen. Daß jedoch im Tierkörper beide Substanzen tatsächlich aufeinander wirken, ergibt sich einmal aus der Beobachtung, daß das Präcipitinogen bei vorbehandelten Tieren sofort nach der Einspritzung eine rasche Verminderung des Präcipitingehaltes des Blutes zur Folge hat, ferner aber aus der Erscheinung der Antitoxinbindung, wie sie durch Sacharoff, sowie Dehne und Hamburger konstatiert worden ist. Daß unter Umständen Präcipitinogen und Präcipitin in der Blutbahn auch frei nebeneinander vorkommen können, ist aus Beobachtungen von Obermayer und Pick¹²¹⁾ und Hamburger¹²²⁾ zu schließen.

6. Antiimmunkörper. Injiziert man einem Tiere ein spezifisches Immunserum irgend welcher Art, so liefert dieses Tier ein Serum, das imstande ist, die Wirkung des verwendeten Immunserums zu neutralisieren und aufzuheben. Es entstehen also auf diese Weise Antiimmunsera, bzw. Anti-Antikörper, d. h. Reaktionsprodukte, welche den spezifischen Antikörpern der primären Immunsera entgegenarbeiten. So werden nach Injektion von Präcipitinen Antipräcipitine (Kraus u. Eisenberg¹²³⁾, Schütze^{123a)}, Bernbach¹²⁴⁾, Centanni¹⁰⁰⁾ u. a.), durch Cytotoxine Anticytotoxine gewonnen: das Spermotoxin erzeugt ein Antispermotoxin (Metschnikoff¹²⁵⁾, Metalnikoff¹²⁶⁾, Weichardt¹²⁷⁾), Leukotoxin ein Antileukotoxin (Metschnikoff), Hämolysine ein Antihämolysin (Ehrlich u. Morgenroth³⁾, Bordet¹²⁸⁾, Lüdke¹²⁹⁾), Bakteriolysine Antily sine (Pfeiffer u. Friedberger¹³⁰⁾) usw. Nur die Bakterienagglutinine, und wahrscheinlich auch die Bakterienpräcipitine, scheinen nicht befähigt zu sein, spezifische Antikörperbildung hervorzurufen und etwa zur Entstehung von bakteriellen Antiagglutininen und Antipräcipitinen zu führen; wenigstens ergibt sich dieser Schluß aus den Untersuchungen von Kraus und seinen Mitarbeitern (Eisenberg, v. Pirquet, Joachim).

Die genauere Analyse der Antiimmunkörper, und zwar speziell der antibakteriolytischen und antihämolysierenden, hat zu weiteren sehr bemerkenswerten Feststellungen geführt. Von vornherein waren hinsichtlich der Wirkungsweise derartiger Antistoffe zwei Möglichkeiten denkbar. Im Hinblick auf die komplexe Natur der Lysine konnte man sich nämlich vorstellen, daß die Antiimmunstoffe entweder den aktiv wirksamen Bestandteil, das Komplement, oder aber den spezifischen Ambozeptor angreifen und unwirksam machen. Tatsächlich sind auch für diese beiden Fälle experimentelle Beweise beigebracht worden. Man hat wenigstens Sera mit den Eigenschaften der „Antikomplemente“ und „Antiambozeptoren“ dargestellt, die beide die Fähigkeit besitzen, bakteriolytische bzw. hämolysierende Prozesse zu verhindern.

sich aber, wie durch Bindungsversuche nach den von Ehrlich angegebenen Grundsätzen nachgewiesen werden kann, dadurch unterscheiden, daß die Antikomplemente das Komplement, die Antiambozeptoren den Ambozeptor ausschalten. In jedem Falle wird also ein Glied des lytischen Systems eliminiert, und die Lösung der Bakterien oder Blutkörperchen bleibt aus.

Für die Existenz von **Antikomplementen** sprachen gewisse Experimente von Wassermann¹³¹⁾, dem es gelang, durch die Injektion von normalem Meerschweinchenserum bei Kaninchen ein Serum zu erzeugen, das imstande war, normales Meerschweinchenserum seiner kompletierenden Fähigkeit zu berauben. Eine geringe Menge dieses Antiserums genügte daher, um in der Bauchhöhle intraperitoneal infizierter Meerschweinchen die Bakteriolyse (Typhusbacillen) vollkommen aufzuheben und den Tod der Tiere zu veranlassen. Sowohl bei normalen Meerschweinchen, welche mit Bakterienmengen infiziert wurden, die unterhalb der tödlichen Minimaldosis lagen, als auch bei aktiv immunisierten Tieren trat diese antikomplementäre Wirkung zutage. Wassermann nahm zur Erklärung des hemmenden Effekts in dem Antiserum Substanzen besonderer Art, Antikomplemente, an, Stoffe, deren Wirkung also darin bestehen mußte, die haptophore Gruppe des Komplementes zu belegen und somit deren Vereinigung mit dem Ambozeptor zu verhindern.

Ähnliche Versuche sind späterhin von anderer Seite mit dem nämlichen Ergebnis angestellt und in dem gleichen Sinne gedeutet worden. Wilde¹³²⁾ erhielt durch Vorbehandlung eines Hundes mit Kaninchenserum ein „Antikaninchenalexin“. Durch Injektion von inaktiviertem (komplementoidhaltigem) Ziegen Serum sind bei Kaninchen Antikomplementsera gewonnen worden (Ehrlich und Morgenroth³⁾). Auch durch Vorbehandlung mit Leukocyten ist es möglich, wie die Untersuchungen von Wassermann, Ascoli u. Riva¹³³⁾, Donath u. Landsteiner¹³⁴⁾ zeigten, Antikomplemente darzustellen, welche die Hämolyse verhindern.

Soweit das tatsächliche Ergebnis aller dieser und vieler anderer analoger Experimente in Frage kommt, kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die Aufhebung der Bakteriolyse oder Hämolyse in vielen Fällen dadurch zustande kommt, daß das Antiserum das Komplement in seiner lösenden Kraft beeinträchtigt oder vollkommen ausschaltet. Nur müssen wir den Mechanismus dieses Vorganges höchstwahrscheinlich in etwas anderer Weise deuten, als es früher geschah. In der „Komplementbindung“ haben wir nämlich eine außerordentlich häufige und wichtige Ursache für die Aufhebung der Komplementwirkung kennen gelernt, und die Erfahrungen der letzten Jahre lassen es zum mindesten als sehr zweifelhaft erscheinen, ob wir überhaupt noch berechtigt sind, die das Komplement betreffende Hemmungswirkung gewisser Antisera auf eigene Antikomplemente zurückzuführen. Ja, wir dürfen heute fast sagen, daß Stoffe dieser Art wahrscheinlich nicht existieren, daß ihr Vorkommen wenigstens bisher nicht sicher erwiesen ist, und daß insbesondere die an sich sehr interessanten experimentellen Feststellungen von Wassermann, Wilde, Ehrlich und Morgenroth usw. nicht mehr als einwandfreier Beweis für jene hypothetischen Substanzen betrachtet werden können. Friedberger und Moreschi¹³⁵⁾, Browning u. Sachs¹³⁶⁾ u. a. geben dieser Anschauung in ihren letzten Veröffentlichungen denn auch mit Recht Ausdruck und bezweifeln vorläufig die Existenz von Antikomplementen.

Das Phänomen der **Komplementbindung** ist zwar bereits früher

von Gengou u. Bordet¹³⁷⁾ beobachtet, aber erst durch die neueren Untersuchungen von Moreschi¹³⁸⁾ in das rechte Licht gesetzt und in seiner Bedeutung für die vermeintlichen Antikomplementsera erkannt worden. Unabhängig von Moreschi, und etwa gleichzeitig, hat auch Gay¹³⁹⁾ diese Verhältnisse genauer studiert. Im Anschluß hieran ist dann eine große Anzahl von Arbeiten veröffentlicht worden, die sich mit dem weiteren Ausbau dieser Lehre und mit der Frage nach der biologischen Bedeutung der spezifischen Komplementbindung und ihrer diagnostischen Brauchbarkeit eingehend beschäftigen (Neisser u. Sachs¹⁴⁰⁾, Friedberger¹⁴¹⁾, Wassermann u. Bruck¹⁴²⁾, Liefmann¹⁴³⁾, Klein¹⁴⁴⁾ u. v. a.). Das Ergebnis aller dieser Untersuchungen gipfelt in der Feststellung, daß jede Vereinigung von Antigen und spezifischem Antikörper unter gewissen Bedingungen imstande ist, Komplement zu binden. Wenigstens gilt dies von fast allen, daraufhin geprüften bakteriellen und nichtbakteriellen Antigen- und Immunstoffen, und nur bezüglich der Agglutinine scheinen abweichende Verhältnisse vorzuliegen (Browning¹⁴⁾).

Die Versuchsanordnung, durch welche man eine Komplementbindung im Reagenzglase nachweisen kann, besteht darin, daß man als Indikator ein hämolytisches System (Blutkörperchen + spezifisch hämolytischen Ambozeptor + Komplement) benutzt, wobei das erforderliche Komplement vorher mit den auf antikomplementäre Funktion zu prüfenden Substanzen in Berührung gebracht wird. Nur wenn das Komplement frei und ungebunden in der Mischung vorhanden ist, kann es zur Auflösung der roten Blutkörperchen führen. Während also in dem Kontrollröhrchen, das eine Blutkörperchenaufschwemmung, z. B. eine 5⁰/₁₀ige Aufschwemmung von Hammelblutkörperchen, und den hierzu passenden Immunkörper, etwa das auf 56° erhitzte Serum eines mit Hammelblut vorbehandelten Kaninchens, enthält, bei Zusatz von geringen Mengen eines frischen Meerschweinchenserums (Komplement) sehr rasch völlige Hämolyse eintritt, wird diese gehemmt oder ganz unterdrückt in denjenigen Röhrchen, denen man das mit Antigen und Antikörper verbundene Komplement beimischt. Daß weder das Antigen noch der Antikörper für sich allein in den entsprechenden Mengen Komplement zu binden vermögen, ist dabei durch Kontrollversuche gleichfalls klar zu erweisen. Das nur mit einer dieser beiden Komponenten in Berührung gebrachte Komplement führt prompt die Auflösung sensibilisierter Blutkörperchen herbei.

Die ersten Versuche von Gengou und Bordet waren mit Bakterien und antibakteriellem Immunserum angestellt worden. Es zeigte sich, daß, wenn man einer Mischung dieser beiden Stoffe frisches normales Serum (Meerschweinchenserum) als Komplement hinzufügt, dieses letztere nunmehr die Fähigkeit verloren hat, Blutkörperchen, die mit spezifischem Ambozeptor beladen („sensibilisiert“) sind, zur Auflösung zu bringen. Durch Moreschi und Gay wurde alsdann aber der weitere bedeutsame Nachweis erbracht, daß die gleiche komplementbindende Eigenschaft auch nichtbakteriellen Komplexen zukommt und namentlich bei dem Zusammenwirken von Eiweiß und spezifischem Antieiweiß (Präcipitinogen und Präcipitin) in deutlicher Weise zutage tritt. So übt jedes normale Serum in Verbindung mit dem immunisatorisch erzeugten Antiserum regelmäßig einen derartigen antikomplementären Einfluß aus. Die hemmenden Wirkungen, die man nach den Versuchen Wassermanns und der übrigen oben erwähnten Forscher früher als den Ausdruck besonderer Antikomplemente aufgefaßt hat, finden somit eine andere,

experimentell leicht zu erweisende Erklärung. Es bildet sich eben bei der Injektion eines normalen Serums oder auch eines Immunserrums im Körper des Tieres ein auf das betreffende Serumeiweiß spezifisch wirkendes Serumpräzipitin, das nun bei Berührung mit frischem normalen Serum eine Komplementbindung herbeiführt. Das Komplement verschwindet also, nicht weil es durch „Antikomplemente“ neutralisiert, sondern weil es durch den Zusammentritt von Eiweiß und Antieweiß gebunden und damit unwirksam gemacht wird. Ebenso erscheint das früher besprochene, zuerst von Neisser u. Wechsberg¹⁴⁵⁾ genauer studierte Phänomen der „Komplementablenkung“ heute in etwas anderem Lichte. Die Tatsache, daß ein gewisser Überschuß von Immunserrum (Ambozeptor) bei bakteriolytischen und hämolytischen Vorgängen ungünstig wirkt und namentlich schlechtere Heilerfolge liefert, als geringere Serummengen, beruht, wie Neisser u. Wechsberg richtig erkannt haben, auf einer Beeinträchtigung der Komplementwirkung. Nur sind es, wie Gay¹³⁹⁾ speziell für die Hämolyse gezeigt hat, nicht einfach die überzähligen Ambozeptoren für sich allein, die das Komplement belegen und ablenken, vielmehr die gleichzeitig in dem Immunserrum vorhandenen Eiweißpräcipitine. Diese letzteren werden neben den hämolytischen Ambozeptoren als Reaktionsprodukte auf die Einverleibung roter Blutkörperchen von dem Organismus gebildet, so daß bei Einwirkung eines hämolytischen Serums auf Erythrocyten zugleich ein Eiweißpräcipitat entsteht, das Komplement bindet. (Vgl. hierzu auch A. Klein¹⁴⁶⁾.) Nach den Versuchen Gays ist die Absorption des Komplements direkt proportional der Stärke des Niederschlags, damit also auch eine Erklärung gegeben, weshalb erst bei etwas größeren Serummengen das Phänomen von Neisser u. Wechsberg bemerkbar wird.

Über das eigentliche Wesen der Komplementbindung hatte man sich anfänglich verschiedene Vorstellungen gebildet. Die Versuche von Gengou boten dem Verständnis insofern keine Schwierigkeiten, als Bakterien und bakteriolytische Ambozeptoren ja erst durch das Komplement zu einem vollständigen System ergänzt werden. Die komplementbindende Fähigkeit dieser beiden Komponenten konnte also damit erklärt werden, daß das Komplement zur Auslösung lytischer Funktionen herangezogen und verbraucht wird. Anders aber liegen die Dinge bei den Eiweißpräcipitinen, die auf das homologe Eiweiß einwirken, ohne hierzu der Beihilfe des Komplementes zu bedürfen, und dennoch in hohem Maße die Eigenschaft der Komplementbindung besitzen. Auch die antibakteriellen Immunserra üben nicht nur in Verbindung mit Bakterien, sondern, wie Wassermann¹⁴⁷⁾ zeigte, ebenso bei dem spezifischen Zusammenwirken mit den entsprechenden Bakterienextrakten eine deutliche komplementbindende Wirkung aus, obwohl auch hier eine Beteiligung des Komplementes an dem Zustandekommen der Reaktion nicht erforderlich ist oder wenigstens nicht nachgewiesen werden kann. Die ursprünglich namentlich von Gay vertretene Anschauung, daß das bei dem Zusammentreffen von Eiweiß und Antieweiß entstehende Präcipitat den eigentlich komplementbindenden Faktor darstelle, und daß die Wirkung eine um so intensivere sei, je stärker der entstehende Niederschlag, kann heute nicht mehr aufrecht erhalten werden. Durch die Versuche von Wassermann und Bruck¹⁴²⁾, welche lehren, daß Präcipitin und Präcipitinogen auch dann noch ihre antikomplementäre Kraft äußern, wenn das spezifisch präcipitierende Serum mit einem älteren, längere Zeit aufbewahrten Präcipitinogen keinen sichtbaren Niederschlag mehr erzeugt, ist die Unabhängigkeit der

Komplementbindung von dem Auftreten eines Präcipitats sicher erwiesen. Neisser und Sachs, sowie Friedberger gelangten zu dem nämlichen Ergebnis, und ebenso steht die Feststellung Liefmanns und Friedbergers, daß künstlich erzeugte Präcipitinoide (erhitztes Präcipitin) in Verbindung mit dem homologen Eiweiß die Reaktion gleichfalls liefern, hiermit in bestem Einklang. Daß umgekehrt spezifische Niederschläge unter Umständen der komplementbindenden Fähigkeit entbehren können, hat sich bei Untersuchungen über das Verhalten eines auf Tuberkulin wirkenden Tuberkuloseserums herausgestellt und dürfte in dem gleichen Sinne sprechen (Sobernheim¹⁴⁵). Da nach allen unseren bisherigen Erfahrungen Komplement immer nur bei denjenigen Vorgängen in Aktion tritt, die nach der Ehrlichschen Betrachtungsweise in der Form von Ambozeptorwirkungen verlaufen, so hat die zuerst von Wassermann ausgesprochene Vermutung manches für sich, daß auch das Phänomen der Komplementbindung durch bestimmte, noch nicht genau bekannte Ambozeptoren veranlaßt wird. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß bei der Vereinigung von Antigen und spezifischem Antikörper Ambozeptoren in Funktion treten, die nunmehr das etwa vorhandene bzw. hinzugefügte Komplement an sich reißen. Wir müßten also auch bei den Eiweißstoffen und Eiweißpräcipitinen, in Übereinstimmung mit der schon früher von Gengou¹⁴⁹) geäußerten Ansicht, einen eiweißlösenden Antikörper annehmen. Da nach den grundlegenden Feststellungen von Ehrlich und Morgenroth die komplementophile Gruppe des Ambozeptors erst dann Komplement aufzunehmen vermag, wenn die spezifische Bindung des Ambozeptors an die homologe Zellart (Bakterien, Blutkörperchen usw.) erfolgt ist, so wäre es auch verständlich, daß der komplementbindende Eiweißambozeptor nur durch den Eiweiß-Antiserumkomplex in Funktion gesetzt wird, nicht aber durch eine der beiden Komponenten allein, wenigstens nicht in den geringen, zur spezifischen Komplementbindung erforderlichen Mengen. Mit den sonst genauer studierten Ambozeptoren der Immunsera hätte dieser Ambozeptor sicherlich nichts zu tun. Es ergibt sich das auf das deutlichste aus vergleichenden quantitativen Untersuchungen, welche einen Parallelismus etwa zwischen bakteriolytischer und komplementbindender Kraft eines antibakteriellen Serums nicht erkennen lassen, und ist speziell durch Neufeld u. Hüne¹⁵⁰) bei ihren experimentellen Ermittlungen über bakteriolytische, bakteriotrope und komplementbindende Eigenschaften der Cholera-, Typhus- und Paratyphussera vollkommen klar gestellt worden.

Nach alledem charakterisiert sich die durch Antigen und Antikörper erfolgende Absorption des Komplementes als ein auf spezifischen Reaktionen beruhender Vorgang. Dabei ist von besonderem Interesse, daß diese Reaktion nur unter ganz bestimmten quantitativen Bedingungen verläuft, und daß für den Eintritt des Phänomens ein Optimum des Mischungsverhältnisses von Antigen und Antikörper nachgewiesen werden kann. Wird die Grenze nach der einen oder anderen Richtung überschritten, so kann Komplementbindung ausbleiben und das freie Komplement genau wie in den Kontrollen völlige Hämolyse herbeiführen. Namentlich wird durch einen Überschuß von Eiweißantigen die Reaktion leicht aufgehoben (vgl. Fleischmann u. Michaelis¹⁵¹), Moreschi¹⁵²). Andererseits verdient darauf hingewiesen zu werden, daß sehr große Mengen von Antigen oder Antikörper mitunter schon allein Komplement zu binden vermögen. Der hieraus abgeleitete und

für manche Fälle vielleicht zutreffende Einwand, daß die Komplementbindung nur eine Additionerscheinung darstelle, die dadurch zustande kommt, daß die schwach ablenkenden Kräfte des Antigens und des Antiserums sich summieren, kann indessen auf keinen Fall allgemeine Gültigkeit beanspruchen. Die äußerst geringen Quantitäten von Eiweiß und Antieiwweiß, welche oft zur Komplementbindung ausreichen, sind von den für den gleichen Zweck erforderlichen Mengen des einen oder anderen der beiden Stoffe so weit entfernt, daß von einer Addition unmöglich die Rede sein kann und nur eine spezifische Reaktion das Phänomen zu erklären vermag.

Inwieweit wir berechtigt sind, die Komplementbindung durch spezifische Eiweißreaktionen mit anderen Formen der Komplementabsorption in Analogie zu setzen, ist heute noch nicht mit völliger Sicherheit zu sagen. Durch die Untersuchungen von v. Lingelsheim¹⁵³), v. Dungern¹⁵⁴), Ehrlich u. Sachs¹⁵⁵), Uhlenhuth¹⁵⁶), Wassermann¹⁵⁷), Landsteiner u. Stankovic¹⁵⁸) u. a. ist bekannt, daß die Komplementwirkungen des Serums durch Carrageenschleim, Hefe, Glykogen, Pepton usw., sowie verschiedene organische suspendierte oder kolloidal gelöste Stoffe, vor allem Eiweißstoffe und Lipide, aufgehoben werden können. In jüngster Zeit hat insbesondere Seligmann¹⁵⁹) gezeigt, daß durch einen indifferenten chemischen Niederschlag, wie er z. B. durch Calciumchlorid und Sodalösung erhalten wird, und ebenso durch kolloidale Reaktionen ohne Niederschlagsbildung (Mastixemulsion, Schellackemulsion, Schellack + Gelatine, Gelatine + Formalin u. a.) Komplement absorbiert werden kann. Alle diese Beobachtungen sind sicherlich höchst interessant. Immerhin aber dürfen derartige chemisch definierbare Reaktionsvorgänge, welche Komplement verschwinden lassen, zunächst wohl nicht ohne weiteres mit den zur Komplementbindung führenden spezifischen Eiweißreaktionen identifiziert werden. Die charakteristische Eigenschaft der letzteren ist eben immer die Spezifität, die darin zum Ausdruck gelangt, daß unter Berücksichtigung der Quantitätsfrage jedes Eiweiß nur bei dem Zusammenwirken mit dem immunisatorisch erzeugten spezifischen Antieiwweiß, sonst aber mit keinem anderen Normal- oder Immuns serum Komplementbindung hervorruft.

Die bisherigen Erörterungen befaßten sich mit den gegen das Komplement gerichteten Antistoffen. Es wurde aber bereits hervorgehoben, daß die Antimmuns sera noch in anderer Weise wirken können, nämlich dadurch, daß sie den Ambozeptor angreifen. Für die Existenz von „**Anti-ambozeptoren**“ sind auch eine Reihe beweisender Beobachtungen beigebracht worden. So zeigten zuerst Bordet, sowie Ehrlich und Morgenroth für die Hämolyse, Pfeiffer und Friedberger für die Bakteriolyse, daß Tiere, die mit einem derartigen Immuns erum behandelt werden, ein gegen den spezifischen Ambozeptor gerichtetes Antiserum produzieren. Kleine Mengen des Antiserums genügen, um die Hämolyse im Reagenzglas (Ehrlich und Morgenroth, Bordet) oder die lytische Wirkung des Cholera- oder Typhusserums in der Peritonealhöhle von Meerschweinchen (Pfeiffer und Friedberger) vollkommen aufzuheben. Daß das Serum tatsächlich einen Anti-ambozeptor darstellt, also den spezifischen Immunkörper bindet, und nicht etwa gegen das Komplement gerichtet ist, konnte durch genauere Analyse der Antiwirkung in sorgfältigen Experimenten dargetan werden. Durch Ehrlich u. Sachs¹⁶⁰), Muir u. Browning¹⁶¹), Browning u. Sachs¹⁶²), Shibayama u. Toyoda¹⁶²), Friedberger u. Moreschi¹⁶³) u. a. haben diese Angaben weitgehende Bestätigung und Ergänzung gefunden.

Die Tatsache, daß sowohl gegen die bakteriolytischen wie auch gegen die hämolytischen Immunsera Antisera erzeugt werden können, die den Ambozeptor angreifen, ist somit nicht zu bezweifeln, und nur über die Besonderheiten des hierbei wirksamen Mechanismus sind die Ansichten noch geteilt. Jeder Ambozeptor besitzt ja, entsprechend seiner Funktion als Bindeglied zwischen Zelle und Komplement, zwei haptophore Gruppen, die cytophile und die komplementophile, und es wäre theoretisch sehr wohl denkbar, daß beide Gruppen dem Antiambozeptor als Angriffspunkt dienen können. Die Ansicht, daß die Antiambozeptoren in der Regel Antikörper der komplementophilen Gruppe darstellen, ist namentlich von Ehrlich und seinen Mitarbeitern nachdrücklichst vertreten worden. Hierfür sprechen vor allen Dingen die wichtigen Untersuchungen Bordets¹⁶³⁾, aus denen hervorgeht, daß man auch durch Immunisierung mit normalem Serum Antiambozeptoren erhält, welche sämtliche normalen und künstlich erzeugten Ambozeptoren derjenigen Tierart unwirksam machen, deren Serum zur Vorbehandlung gedient hat. Schon Pfeiffer u. Friedberger¹³⁰⁾ hatten ähnliches gefunden und festgestellt, daß z. B. ein durch Choleraserum erhaltenes antilytisches Serum nicht nur die Wirkung des Choleraserums, sondern auch diejenige des Typhuserums aufzuheben vermag, wofern Cholera- und Typhuserum von der gleichen Tierart gewonnen waren. Die Wirkung der Antiambozeptoren entbehrt also unter gewissen Umständen des spezifischen Charakters. Dieses Verhalten, das in ähnlicher Weise auch für die hämolytischen Antiambozeptoren Gültigkeit besitzt, kann aber nach der Auffassung der Ehrlich'schen Schule nicht anders erklärt werden, als daß der Antiambozeptor gegen die komplementophile Gruppe des Immunkörpers gerichtet ist, weil nur diese einen nichtspezifischen Charakter trägt, während die cytophile Gruppe durch ganz spezifische Affinität zu den entsprechenden Zellrezeptoren ausgezeichnet ist. Nichtspezifische Wirkungen können lediglich mit der komplementophilen Gruppe des Ambozeptors in Zusammenhang gebracht werden. Demgegenüber wird freilich von Pfeiffer und Friedberger, sowie Friedberger und Moreschi auf Grund sehr subtiler, hier im einzelnen nicht wiederzugebender Experimente der Standpunkt vertreten, daß die von ihnen untersuchten bakteriolytischen Antiambozeptoren höchstwahrscheinlich cytophiler Art sind, sicherlich aber nicht die komplementophile Gruppe des Ambozeptors treffen. Diese, von der Ehrlich'schen Auffassung abweichende Ansicht bereitet indessen weiterhin dem theoretischen Verständnis große Schwierigkeiten. Nicht nur, daß für einen cytophilen Antiambozeptor der Mangel spezifischer Wirkung nicht ganz leicht zu erklären ist, vermag man sich vom Standpunkt der Seitenkettentheorie überhaupt nicht gut vorzustellen, in welcher Weise die Ambozeptoren innerhalb des Tierkörpers zur Produktion von Antiambozeptoren der genannten Art führen sollten. Voraussetzung hierfür müßte ja immer die Existenz von Körperzellen sein, deren Rezeptoren zu dem Immunkörper des Serums spezifische Affinität besitzen. Wenn dies auch bezüglich der hämolytischen Immunsera allenfalls angenommen werden kann, so würde es sich bei den bakteriolytischen Immunseris nur sehr schwer begreifen lassen. Da die cytophile Gruppe der bakteriolytischen Ambozeptoren nach allem, was wir wissen, nur zu den homologen Bakterienrezeptoren spezifische Affinität besitzt, so müßte man geradezu folgern, daß der Säugetierorganismus in seinen Körperzellen über Atomgruppen verfügt, welche nach ihrer Konstitution mit den Rezeptoren der Bakterien übereinstimmen.

Die ganze Frage der Antiambozeptoren ist heute sicherlich noch nicht spruchreif. Trotz der zahlreichen scharfsinnigen Experimente, die diesem Gegenstand bereits gewidmet worden sind, ist eine weitere Klärung der Verhältnisse durchaus wünschenswert. Insbesondere wäre noch des genaueren zu untersuchen, ob nicht, ähnlich wie die „Antikomplemente“, auch die Antiambozeptoren einfach mit gewissen Hemmungserscheinungen in Zusammenhang gebracht werden können. Nach den Erfahrungen über die Komplementbindung ist es sehr wohl denkbar, daß auch die Ambozeptoren nicht durch besondere Antistoffe von der Art der Antiambozeptoren außer Funktion gesetzt, sondern vielleicht durch Präcipitationsvorgänge und andere Reaktionen in ihrer Wirkung gehemmt werden. Pfeiffer und Moreschi scheinen einer derartigen Vorstellung nicht abgeneigt zu sein.

In diesem Zusammenhange sei einer eigenartigen Hemmungerscheinung gedacht, die zuerst von Pfeiffer u. Friedberger¹⁶⁴⁾ beobachtet worden ist. Die genannten Forscher konnten feststellen, daß normale Sera, welche mit Choleravibrionen oder Typhusbakterien einige Zeit in Berührung gebracht werden, nach dem Abzentrifugieren der Bakterien die Eigenschaft erhalten, die bakteriolytische Wirkung eines homologen Immunserums aufzuheben. Dabei charakterisiert sich die Wirkung als eine streng spezifische und trifft nur die zur Ausfällung benutzte Bakterienart. Sowohl lebende wie abgetötete Bakterien verleihen dem Normalserum diese hemmenden Fähigkeiten, wobei die Dauer des Kontaktes der Bakterien mit dem Serum den Grad der hemmenden Wirkung nur unwesentlich beeinflußt. Sachs¹⁶⁵⁾ hat diese Beobachtungen auch für die Hämolyse bestätigen können und gefunden, daß ein mit Hammelblutkörperchen behandeltes Kaninchenserum die Hämolyse des Hammelblutes zu hemmen vermag. Eine völlig befriedigende Erklärung für diese merkwürdige Erscheinung läßt sich bisher kaum geben. Interessant aber ist es, zu sehen, welchen mannigfachen und verschiedenartigen Deutungen das an sich allgemein bestätigte Phänomen begegnet ist. Während Sachs die antagonistische Wirkung der mit Blutkörperchen bzw. Bakterien ausgefällten Normalsera den zurückbleibenden Normalambozeptoren der verschiedensten Art zuschreibt, die vermöge ihrer starken Affinität zu dem Komplement das letztere vom Immunambozeptor ablenken und dadurch eine antagonistische Wirkung herbeiführen sollen, bringt Bail¹⁶⁶⁾ die erwähnte Hemmungswirkung mit den Aggressinen in Zusammenhang. Gay¹⁶⁷⁾ wiederum glaubt, daß die Hemmung durch komplementbindende Präcipitate hervorgerufen werde. Wassermann¹⁶⁸⁾ sucht den Vorgang auf freie Rezeptoren zurückzuführen, welche das normale Serum nach Schütteln mit den Bakterien oder Blutkörperchen diesen entzieht, und Pfeiffer u. Friedberger¹⁶⁹⁾ halten auf Grund ihrer umfassenden Experimente alle diese verschiedenen Erklärungsversuche für unzutreffend, nehmen vielmehr an, daß es sich um ganz besondere, noch unbekannte antagonistische Substanzen handle, die in dem Normalserum präformiert existieren, für gewöhnlich aber durch die gleichzeitig vorhandenen Normalambozeptoren verdeckt werden.

Literatur.

- 1) Belfanti u. Carbone, Giorn. della R. Acad. di med. di Torino. 1898.
- 2) Bordet, Annal. Pasteur. 1898.
- 3) Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr. 1899, 1900, 1901.

- 4) Ehrlich u. Sachs, Ebendasselbst. 1902.
Sachs, Zentralbl. f. Bakt. 1901. XXX.
— Hofmeisters Beiträge 1902.
— Die Hämolysine und ihre Bedeutung f. d. Immunitätslehre. Sep.-Abdruck.
Lubarsch-Ostertag. Wiesbaden, Bergmann 1902. (Lit. bis 1902!)
- 5) v. Dungern, Münch. med. Wochenschr. 1899. Nr. 13/14.
- 6) Neisser u. Doering, Berl. klin. Wochenschr. 1901.
— u. Friedemann, Ebendasselbst. 1902.
- 7) Ehrlich u. Marshall, Ebendasselbst. 1902.
- 8) Kyes, Ebendasselbst. 1902.
- 9) Bordet, Annal. Pasteur. 1899.
- 10) Malkoff, Deutsche med. Wochenschr. 1900.
- 11) Sick, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1904. LXXX.
- 12) Lüdke, Zentralbl. f. Bakt. Orig. 1906. XLII.
- 13) Klein, Wiener klin. Wochenschr. 1903.
- 14) Browning, Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 15.
- 15) L. v. Liebermann, Archiv f. Hygiene. 1907. LXII.
L. u. P. v. Liebermann, Ebendasselbst.
L. v. Liebermann u. v. Fenyvessy, Ebendasselbst.
- 16) Neufeld u. Töpfer, Zentralbl. f. Bakt. Orig. 1905. XXXVIII.
- 17) — u. Bickel, Arbeiten a. dem Kais. Ges. Amt. 1907. XXVII.
- 18) Barrat, Proc. Royal Soc. 1905. LXXVI.
- 19) Hektoen, Journ. of infect. diseases. 1906.
- 20) Keith, zitiert nach Hektoen¹⁹⁾.
- 21) v. Dungern, Münchener med. Wochenschr. 1899. Nr. 38.
- 22) Landsteiner, Zentralbl. f. Bakt. 1899. XXV.
- 23) Metschnikoff, Annal. Pasteur. 1899.
- 23a) — Ebendasselbst. 1900.
- 24) Moxter, Deutsche med. Wochenschrift. 1900.
- 25) Lindemann, Annal. Pasteur. 1900.
- 26) Néfédieff, Ebendasselbst. 1901.
- 27) Bierry u. Petit, Compt. rend. soc. biol. 1904. LVI.
- 28) Délezenne, Semaine méd. 1900 u. Annal. Pasteur. 1900.
- 29) Deutsch, Congr. internat. de méd. Paris 1900. (Compt. rend. 1901.)
- 30) Cantacuzène, Annal. Pasteur. 1900.
- 31) Centanni, Rif. med. 1900 und Zentralbl. f. Bakt. 1903. XXXV.
- 32) Michaelis u. Fleischmann, Zeitschr. f. klin. Med. 1905. LVIII.
- 33) Surmont, Presse méd., 1901.
- 34) Bigard u. Bernard, Ebendasselbst. 1904.
- 35) Gontscharokoff, Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. 1902.
- 36) Centanni u. Ravenna, zitiert nach Theohari u. Babes³⁹⁾.
- 37) Ceconi u. Robecchi, Rif. med. 1902.
- 38) Skrobansky, (russisch), zitiert nach Baumgartens Jahresber. 1904.
- 39) Theohari u. Babes, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. XXXVIII. XXXIX.
- 40) Hesse u. Römer, Archiv f. Augenheilkunde. 1905. L.
- 41) Veit, Deutsche Gesellsch. f. Gynäkol. Gießen 1901 und Berliner klin. Wochenschrift. 1902.
Scholten u. Veit, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1903. XLIX.
- 42) Kollmann, Zeitschr. f. Biol. XLII.
- 43) Kawasoye, Inaug.-Diss. Erlangen 1904.
- 44) Weichardt, Deutsche med. Wochenschr. 1902.
- 45) v. Dungern, Münchener med. Wochenschr. 1899. Nr. 38 u. 1900 Nr. 28.
- 46) Jensen, Zentralbl. f. Bakt. Orig. 1903. XXXIV.
- 47) Ehrlich, Arb. a. d. kgl. Institut f. experim. Therapie. Heft 1. Jena, Fischer 1906.
- 48) Apolant, Ebendasselbst.
- 49) Dunbar, Zur Ursache und spezifischen Heilung des Heufiebers. München und Berlin, Oldenbourg 1903.
— Deutsche med. Wochenschr. 1903.
— Berl. klin. Wochenschr. 1903.

- 50) **Weichardt**, Zentralbl. f. Bakt., Ref. Beiheft. 1906. **XXXVIII**, 41.
- 51) **Weichardt**, Münchener med. Wochenschrift. 1904. Med. Klinik 1906. Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1907. **XLIII**.
- 52) **Hildebrandt**, Virchows Archiv 1893. **CXXXI** u. 1905. **CLXXXIV**.
- 53) **Beitzke u. Neuberg**, Ebendasselbst 1906. **CLXXXIII**.
- 54) **v. Dungern**, Münchener med. Wochenschr. 1898.
- 55) **Briot**, Thèse, Paris 1900.
- 56) **Morgenroth**, Zentralbl. f. Bakt. 1899. **XXVI** u. 1900. **XXVII**.
- 57) **Korschun**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1902. **XXXVI** und 1903, **XXXVII**.
- 58) **Bordet u. Gengou**, Annal. Pasteur. 1901.
- 59) **Pollack**, Hofmeisters Beitr. 1904. **VI**.
- 60) **Sachs**, Fortschr. d. Med. 1902.
- 61) **Fermi u. Pernossi**, Zeitschr. f. Hygiene. 1894. **XVIII**.
- 62) **Achalme**, Annal. Pasteur. 1901.
- 63) **Gessard**, Ebendasselbst.
- 64) **Schütze**, Deutsche med. Wochenschr. 1904.
- 65) **Schütze**, Zeitschr. f. Hygiene. 1904. **XLVIII**.
- 66) **Kraus**, Wiener klin. Wochenschr. 1897.
- 67) **Tchistovitch**, Annal. Pasteur. 1899.
- 68) **Bordet**, Ebendasselbst.
- 69) **Héricourt u. Richet**, zitiert nach **Otto**⁷⁶⁾.
- 70) **Arthus**, Compt. rend. soc. biol. 1903.
- 71) **Wolff-Eisner**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1906. **XL**.
- 72) **Friedemann u. Isaac**, Zeitschr. f. experiment. Pathol. u. Therap. 1905. **II**.
- 73) **Nicolle**, Annal. Pasteur. 1907.
- 74) **v. Pirquet u. Schick**, Münchener med. Wochenschr. 1905. Die Serumkrankheit. Leipzig u. Wien, Deuticke 1905.
- 75) **Richet**, Compt. rend. soc. biol. 1904.
- 76) **Otto**, v. Leuthold-Festschr. 1906. **I**.
- 77) **Rosenau u. Anderson**, Washington, 1906, zitiert nach **Besredka u. Steinhardt**⁷⁹⁾.
- 78) **Remlinger**, Compt. rend. soc. biol. 1907.
- 79) **Besredka u. Steinhardt**, Annal. Pasteur. 1907.
- 80) **Th. Smith**, zit. nach **Otto**⁷⁶⁾.
- 81) **Otto**, Münchener med. Wochenschr. 1907.
- 82) **Gay u. Southard**, Journ. of med. researches. 1907.
- 83) **Friedberger u. Moreschi**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1907. **XLV**. H. 4.
- 84) **Uhlenhuth**, Deutsche med. Wochenschr. 1900 u. 1901.
- 85) **Wassermann**, Verhandlgn. des Kongresses f. innere Med. Wiesbaden 1900.
- 86) **Wassermann u. Schütze**, Berl. klin. Wochenschr. 1901.
- 87) **Fish**, zitiert nach **v. Dungern**^{120 a)}.
- 88) **Schütze**, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. **XXXVI**.
- 89) **Schütze**, Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 4.
- 90) **Uhlenhuth**, Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 46.
- 91) **Myers**, Zentralbl. f. Bakt. 1900. **XXVIII**.
- 92) **Schütze**, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. **XXXVIII**.
- 93) **Liepmann**, Deutsche med. Wochenschr. 1903.
- 94) **Freund**, Mon. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1904. **XX**.
- 95) **Pick u. Spiro**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1900. **XXXI**.
- 96) **Leclainche u. Vallée**, Semaine méd. 1901.
- 97) **Dieudonné**, Münchener med. Wochenschr. 1901.
- 98) **Mertens**, Deutsche med. Wochenschr. 1901.
- 99) **Zülzer**, Ebendasselbst.
- 100) **Centanni**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1907. **XLIII**.
- 101) **Nolf**, Annal. Pasteur. 1900.
- 102) **Jacoby**, Hofmeisters Beitr. usw. 1901.
- 103) **Kowarski**, Deutsche med. Wochenschr. 1901.
- 104) **Ascoli**, Münchener med. Wochenschr. 1902 u. 1903.
- 105) **Cantacuzène**, Compt. rend. soc. biol. 1907. **LXIII**. Nr. 31.
- 106) **Kraus**, Kolle-Wassermann 1904. **IV**. (Vgl. hier auch Präcipitin-Literatur.)

- 107) **Pick**, Hofmeisters Beitr. I.
- 108) **Oppenheimer** u. **Michaelis**, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1902.
- 109) **Jacoby** (l. c.¹⁰²)).
- 110) **Landsteiner** u. **Calvo**, Zentralbl. f. Bakt. 1902. XXXI.
- 111) **Müller**, Münch. med. Wochenschr. 1902 u. Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1902. XXXII.
- 112) **Eisenberg**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1902. XXXI.
- 113) **Leblanc**, zit. nach **Kraus**¹⁰⁶).
- 114) **Michaelis**, Hofmeisters Beiträge 1903. IV. Vgl. auch biochem. Zentralbl. III.
- 115) **Dehne** u. **Hamburger**, Wiener klin. Wochenschr. 1904.
- 116) **Sacharoff**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. XXXIX.
- 117) **Manteufel**, Münchener med. Wochenschr. 1906.
- 118) **Kraus** u. **Pribram**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. XXXIX.
- 119) **Wassermann** u. **Bruck**, Zeitschr. f. Hygiene. 1905. L.
- 120) **Rostoski**, Münchener med. Wochenschr. 1902 u. Deutsche med. Wochenschr. 1903.
- 120a) **v. Dungern**, Die Antikörper. Jena, Fischer 1903.
- 121) **Obermayer** u. **Pick**, Wiener klin. Rundschau. 1902 u. Wiener klin. Wochenschr. 1902 u. 1904.
- 122) **Hamburger**, Ebendasselbst. 1900 u. 1902.
— u. **Moro**, Ebendasselbst. 1903.
- 123) **Kraus** u. **Eisenberg**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1902. XXXI. Nr. 5.
- 123a) **Schütze**, Deutsche med. Wochenschr. 1902. Vereinsbeil. S. 1.
- 124) **Bernbach**, Pflügers Archiv. 1905.
- 125) **Metschnikoff**, l. c.^{23a}).
- 125) **Metalnikoff**, Ann. Pasteur. 1900.
- 127) **Weichardt**, Annal. Pasteur. 1901.
- 128) **Bordet**, Ann. Pasteur. 1900.
- 129) **Lüdke**, Zentralbl. f. Bakt. Orig. 1907. XLIV.
- 130) **Pfeiffer** u. **Friedberger**, Berl. klin. Wochenschr. 1902 u. Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1903. XXXIV u. 1905. XXXVII.
- 131) **Wassermann**, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. XXXVII.
- 132) **Wilde**, Ebendasselbst.
- 133) **Ascoli** u. **Riva**, Münchener med. Wochenschr. 1901.
- 134) **Donath** u. **Landsteiner**, Wiener klin. Rundschau. 1902 und Zeitschr. f. Hygiene. 1903. XLIII.
- 135) **Friedberger** u. **Moreschi**, Berl. klin. Wochenschr. 1906.
- 136) **Browning** u. **Sachs**, Ebendasselbst.
- 137) **Bordet** u. **Gengou**, Annal. Pasteur. 1901.
Gengou, Ebendasselbst. 1902.
- 138) **Moreschi**, Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 37 u. 1905.
Pfeiffer u. **Moreschi**, Ebendasselbst. 1906.
- 139) **Gay**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. XXXIX u. Annal. Pasteur. 1905.
- 140) **Neisser** u. **Sachs**, Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 44.
- 141) **Friedberger**, Deutsche med. Wochenschr. 1906.
- 142) **Wassermann** u. **Bruck**, Mediz. Klinik. 1905. Nr. 55.
- 143) **Liefmann**, Berl. klin. Wochenschr. 1906.
- 144) **Klein**, Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 48.
- 145) **Neisser** u. **Wechsberg**, Münchener med. Wochenschr. 1901.
- 146) **A. Klein**, Zentralbl. f. Bakt. Orig. 1905. XXXIX.
- 147) **Wassermann** l. c.¹⁰²) u. **Wassermann** u. **Bruck**, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 12.
- 148) **Sobernheim**, Zentralbl. f. Bakt., Ref. Beiheft. 1906. XXXVIII.
- 149) **Gengou**, Annal. Pasteur. 1902.
- 150) **Neufeld** u. **Hüne**, Arbeiten a. d. Kais. Ges. Amt. 1907. XXV.
- 151) **Fleischmann** u. **Michaelis**, Med. Klinik. 1905.
- 152) **Moreschi**, l. c.¹³⁸).
- 153) **v. Lingelsheim**, Zeitschr. f. Hygiene. 1903. XLII.
- 154) **v. Dungern**, Münchener med. Wochenschr. 1900.
- 155) **Ehrlich** u. **Sachs**, Berl. klin. Wochenschr. 1902.
- 156) **Uhlenhuth**, Zentralbl. f. Bakt., Ref. (Beiheft). 1906. XXXVIII.
- 157) **Wassermann**, Ebendasselbst.

- 158) **Landsteiner u. Stankovic**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1906. **XLII**.
- 159) **Seligmann**, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 32.
- 160) **Ehrlich u. Sachs**, Berl. klin. Wochenschr. 1905.
- 161) **Muir u. Browning**, Journ. of Hygiene. 1906. **VI**.
- 162) **Shibayama u. Toyoda**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1906. **XL**.
- 163) **Bordet**, Annal. Pasteur. 1904.
- 164) **Pfeiffer u. Friedberger**, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 1 u. 29.
- 165) **Sachs**, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 18.
- 166) **Bail**, Archiv f. Hygiene. 1905. **LII**.
- 167) **Gay**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. **XXXIX**.
- 168) **Wassermann**, zit. nach **Pfeiffer u. Friedberger** (184, Nr. 29).
- 169) **Pfeiffer u. Friedberger**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1906. **XLI**.

VIII. Serumtherapie.

Der Entwicklungsgang, den die Serumtherapie seit ihrer Begründung durch v. Behring genommen hat, ist aufs engste verknüpft mit dem weiteren Ausbau der Immunitätslehre. Stellt doch auch die Heilung der Infektionskrankheiten mit Hilfe spezifischer Immenser im wesentlichen nichts weiter dar, als die praktische Konsequenz, die man aus den experimentellen Ergebnissen der Immunitätsforschung gezogen hat. Die Grundlagen der Serumtherapie und die bei der Herstellung und Anwendung der Heilsera in Betracht kommenden Gesichtspunkte ergeben sich zum größten Teil bereits aus den in früheren Abschnitten enthaltenen Darlegungen über aktive und passive Immunität, über Antitoxine, Bakteriolyse, Bakteriotropine usw. Ohne auf die Einzelheiten der Serumbereitung und die vorwiegend den Praktiker interessierenden rein therapeutischen Maßnahmen allzuweit einzugehen, seien daher im folgenden nur noch einige, bei der praktischen Anwendung der Heilsera gemachte Erfahrungen wegen ihres theoretisch-wissenschaftlichen Interesses etwas eingehender erläutert. (Vgl. näheres bei Dieudonné¹⁾, Deutsch u. Feistmantel²⁾, Marx³⁾).

Die Serumtherapie der Diphtherie hat ihre Erfolge in der Hauptsache dem Umstande zu danken, daß alle für die Erlangung eines hochwertigen Serums und die rechtzeitige Injektion großer Antitoxinmengen in Betracht kommenden Vorbedingungen gewissermaßen von der Natur erfüllt sind. Es darf geradezu als ein glücklicher Zufall bezeichnet werden, daß die grundlegenden Untersuchungen v. Behrings sich vornehmlich auf die Diphtherieinfektion und Diphtherieimmunität erstreckten, weil kaum eine einzige andere Infektionskrankheit in ähnlichem Maße die Möglichkeit gewährt hätte, die im Laboratoriumsexperiment erhobenen bedeutsamen Befunde für die Praxis zu verwerten und damit eine vollkommen neue Heilmethode zu begründen. Den Mängeln, welche vielen Immenseris anhaften und deren erfolgreiche Anwendung zu Heilzwecken erschweren, hat man auf die verschiedenste Weise zu begegnen gesucht. So ist es erreicht worden, daß infolge gewisser Modifikationen und Verbesserungen der Herstellungsweise sowohl wie der Anwendungsform tatsächlich auch Fortschritte auf serumtherapeutischem Gebiete zu verzeichnen sind.

Die Ursachen für das Versagen der Heilsera in der Praxis können sehr verschiedener Art sein. So bereitet unter Umständen schon die Immunisierung größerer Tiere, wie sie für die Bereitung der Sera wesentlich in Betracht kommen, wie Pferde, Schafe, auch Rinder usw. große Schwierigkeiten.

rigkeiten, sei es, daß die betreffenden Individuen auf die zu Immunisierungszwecken nötigen Injektionen virulenten Materials leicht mit sehr starken und bedrohlichen Erscheinungen reagieren oder aber, daß sie nach längerer, Wochen und Monate dauernder Behandlung ein nur unvollkommen wirksames Serum liefern. Die Benutzung hochwertiger Sera ist aber unbedingtes Erfordernis, nicht nur, weil zur Erzielung sicherer Heil-effekte ein bestimmtes Quantum von Antikörpern dem infizierten Organismus einverleibt werden muß, sondern weil auch diese Antikörpermenge in einem möglichst geringen Serumvolumen enthalten sein soll. Andernfalls besteht die Gefahr, daß durch große Mengen eines fremdartigen Serums Intoxikationserscheinungen hervorgerufen werden. Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, daß die Bewertung mancher Immunsera an Sicherheit zu wünschen übrig läßt, der Antikörpergehalt des Serums nur annähernd ermittelt und somit die zu Heilinjektionen erforderliche Serumdosis wesentlich auf empirischem Wege in Erfahrung gebracht werden kann. Auch die möglichst frühzeitige Anwendung des Heilserums ist nicht immer leicht durchzuführen, da sie wesentlich abhängig ist von Art und Dauer der Inkubationszeit einer Krankheit. Wird das Serum bei dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome injiziert, so kann dies, wie z. B. bei der Diphtherie, einem Zeitpunkt entsprechen, der etwa 24 Stunden nach stattgehabter Infektion liegt, in anderen Fällen aber, z. B. bei dem Tetanus, schon in ein beträchtlich späteres Stadium, vielleicht auf den vierten oder fünften Krankheitstag fallen. Endlich haben wir es nicht in der Hand, einem Immunserum ohne weiteres den für Heilzwecke besonders geeigneten Charakter eines Antitoxins zu verleihen. Daß aber für antibakterielle Immunsera die Heilbedingungen im allgemeinen ungünstiger liegen, ist wiederholt hervorgehoben und begründet worden.

Was die Methoden der Serumbereitung anbelangt, so muß von einer Erörterung der auf die Wahl der Tierart, auf Immunisierungsmodus, Häufigkeit der Injektionen, Zeitpunkt der Blutentnahme usw. bezüglichen Maßnahmen an dieser Stelle abgesehen werden. Es handelt sich hier um Verhältnisse, die eine sehr weitgehende Mannigfaltigkeit darbieten und im einzelnen Falle durch die Besonderheiten der Infektion und des Infektionserregers, sowie durch rein praktische Rücksichten bestimmt zu werden pflegen. Wichtiger und auch von mehr wissenschaftlichem Interesse sind hingegen die für die Gewinnung eines geeigneten Impfstoffes in Betracht kommenden Gesichtspunkte. Das bei der Serumbereitung zumeist vorschwebende Ziel, ein Heilserum von antitoxischen Qualitäten zu erzeugen, bereitet bei denjenigen Infektionen, die gewissermaßen von Natur zu einer antitoxischen Immunität (Giftfestigkeit) führen, wie Diphtherie und Tetanus, in der Regel keinerlei Schwierigkeiten. Wohl aber ist dies der Fall, wenn man künstlich Giftfestigkeit und Antitoxine da erlangen will, wo der natürliche Gang der Immunisierung immer nur die Entwicklung einer antiinfektiösen Immunität zur Folge hat. Dabei kann der ursprünglich als Regel aufgestellte Satz, daß für therapeutische Zwecke lediglich antitoxische Sera brauchbar seien, heute nicht einmal mehr Anspruch auf allgemeine Gültigkeit erheben. Hat es sich doch gezeigt, daß verschiedene Sera, deren Wirkung wir wahrscheinlich als eine antibakterielle zu deuten haben, gleichfalls recht gute Heilerfolge liefern können (Rotlaufserum, Rinderpestserum, Milzbrandserum). Freilich handelt es sich in allen diesen Fällen um die Bekämpfung von Infektionserregern, die, soweit wir darüber unterrichtet sind, weder in ihren Stoffwechselprodukten noch in ihrem

Zellprotoplasma giftige Substanzen von der Art der sonst bekannten Toxine oder Endotoxine besitzen. Die Bestrebungen, statt des gewöhnlichen antibakteriellen ein antitoxisches Immunserum zu erhalten, beziehen sich daher wesentlich auf Infektionen, deren Erreger, wie namentlich Typhus- und Cholera-bakterien, durch höchst wirksame Giftstoffe ausgezeichnet sind. Vorbedingung hierfür ist naturgemäß die Behandlung der zur Serumgewinnung bestimmten Tiere mit einem spezifischen Toxin, da ja lediglich diese Art von Bakterien-giften den Organismus zur Erzeugung von Antitoxinen zu veranlassen vermag. Daß indessen trotz aller Bemühungen, durch lösliche Cholera- oder Typhus-toxine spezifische Immunsera von antitoxischen Eigenschaften zu gewinnen, die bisherigen Erfolge nur als recht bescheidene bezeichnet werden können, ist bereits an früherer Stelle hervorgehoben worden (vgl. S. 463).

Werden lebende Kulturen zu Immunisierungszwecken verwendet, so ist deren Virulenz anscheinend nicht von so ausschlaggebender Bedeutung, wie man früher anzunehmen geneigt war. Die antigene Fähigkeit der Kulturen, d. h. ihre antikörperbildende Kraft bedingt den Wert des entstehenden Immunserums und geht keineswegs immer der Virulenz der Kulturen parallel. Für die Diphtherieimmunisierung eignen sich vor allen Dingen Stämme, die die Fähigkeit rascher und reicher Toxinbildung besitzen, eine Eigenschaft, die durch besondere Züchtungsmethoden noch künstlich unterstützt werden kann. Unter den Bakterien der Cholera-, Typhus-, Paratyphusgruppe und ähnlichen Arten sind die zur Serumerzeugung am meisten geeigneten Stämme durch Vorversuche zu ermitteln. Bei den Erregern septicämischer Krankheitsprozesse scheinen die Eigenschaften der Kulturen, im besonderen ihre Virulenz, für die Antikörpergewinnung von untergeordneter Bedeutung zu sein, insofern, als die verschiedenen Stämme sich meist gleich gut für den angedeuteten Zweck eignen und Unterschiede wesentlich nur durch die verschiedene Reaktionsfähigkeit der serumliefernden Tiere veranlaßt zu sein pflegen (Rotlauf, Schweineseuche, Milzbrand). Eine Ausnahme dürften lediglich die Streptokokken machen. Wenigstens sprechen gewisse Beobachtungen dafür, daß die Streptokokkenserum um so wirksamer sind, je größere Virulenz die zur Vorbehandlung der Tiere benutzten Kulturen besitzen. Mit völliger Sicherheit ist dies allerdings auch hier nicht nachzuweisen, da die Ansichten über den Nutzen der Serumtherapie der Streptokokkeninfektionen beim Menschen recht widersprechend sind, im Tierversuch aber die Prüfung eines Streptokokkenserums aus den verschiedensten Gründen keine entscheidenden Resultate liefert. Immerhin verwendet man mit Vorliebe virulente Streptokokkenstämme, wobei verschiedene Grundsätze befolgt werden. Entweder sucht man die Virulenz der Kulturen auf dem Wege der Tierpassage zu verstärken und durch zahlreiche Übertragungen von Tier zu Tier (Maus, Kaninchen) so hoch als möglich zu treiben (Marmorek⁴⁾, Aronson⁵⁾) oder aber man vermeidet umgekehrt gerade jede Verimpfung auf Tiere und benutzt lediglich die aus schweren pathologischen Prozessen des Menschen frisch gewonnenen Stämme. Die letztere, zuerst von Tavel⁶⁾ vorgeschlagene, später von Moser⁷⁾, Menzer⁸⁾ u. a. angenommene Methode geht von dem Gedanken aus, daß die direkt aus dem Menschenkörper stammenden Streptokokken in besonderem Maße die Eigenschaften der „Menschenpathogenität“ besitzen und deshalb auch vornehmlich zur Erzeugung von Antistoffen geeignet sind, die im Körper des Menschen der Streptokokkeninfektion erfolgreich begegnen können. Auf dem Wege der Tierpassage sollen nach der Vorstellung Tavels und seiner

Anhänger die menschenpathogenen Streptokokken allmählich den Charakter der tierpathogenen annehmen und deshalb ihrer speziell dem Menschen nützlichen antigenen Fähigkeit verlustig gehen. Inwieweit diese Anschauung berechtigt ist, läßt sich freilich zur Zeit nicht mit Sicherheit entscheiden; schon deshalb nicht, weil die Möglichkeit fehlt, das mit menschenpathogenen Stämmen erzeugte Immunserum im Tierversuch auf seinen Schutzwert zu prüfen. Aus diesem Grunde hat Meyer⁹⁾ das Prinzip der Verwendung frischer menschenpathogener Stämme dahin modifiziert, daß er für die Erzeugung hochwertiger Immunsera nur solche Kulturen geeignet hält und auswählt, welche zugleich eine hohe Tiervirulenz besitzen. Hierdurch wird einerseits den Kulturen der Charakter der Menschenpathogenität gelassen, andererseits aber auch die Möglichkeit geschaffen, die erhaltenen Immunsera an Tieren auf ihren Antikörpergehalt mit einiger Genauigkeit zu kontrollieren.

Hochwertige Immunsera, die mit Hilfe einer einzigen Kultur erzeugt worden sind, äußern ihre Schutz- und Heilkraft auch gegenüber allen anderen Stämmen der gleichen Bakterienart. Ein Diphtherieserum, ein Choleraserum, ein Typhusserum, ein Milzbrandserum wirkt eben nach allen unseren Erfahrungen gegen sämtliche Diphtherie-, bzw. Cholera- oder Typhus- oder Milzbrandkulturen, ein Verhalten, das mit dem ganz spezifischen Charakter der Immunitätsvorgänge in bestem Einklang steht. Eine Ausnahme hiervon machen indessen einige Immunsera, insofern, als ihre Wirksamkeit immer nur gegenüber dem homologen Bakterienstamm und vielleicht noch einigen wenigen anderen zu Tage tritt, bei den meisten Kulturen der gleichen Art aber mehr oder minder im Stiche läßt. Gewöhnlich handelt es sich hier um Sera, deren Darstellung an sich schon gewisse Schwierigkeiten bereitet, und die nicht ganz leicht zu hohen Werten gebracht werden können. Man hat diese Erfahrungen bei der Darstellung der Schweineseuchensera, Colisera u. a., ganz besonders aber auch wieder bei dem Streptokokkenserum gemacht und gefunden, daß z. B. ein im Tierversuch als wirksam erprobtes Immunserum bei der Anwendung in der Praxis zwar in dem einen Falle hilft, in dem anderen aber ohne jede Wirkung bleibt. Auch das Tierexperiment lehrt, daß der Schutzwert des Serums gegenüber verschiedenen Kulturen völlig ungleichmäßige Resultate ergibt. Zur Beseitigung dieses Übelstandes hat man zu dem Auswege der „Polyvalenz“ gegriffen. Als polyvalente (besser vielleicht „multivalente“) Immunsera werden solche Sera bezeichnet, die mit Hilfe mehrerer Kulturen hergestellt werden und nun die Fähigkeit besitzen sollen, auch gegen möglichst viele Stämme der gleichen Art zu schützen. Das Prinzip der Polyvalenz wird also eigentlich nur dort befolgt, wo die natürliche Polyvalenz, wie sie Diphtherieserum, Typhusserum u. a. besitzen, mehr oder minder versagt. Sie dient dazu, eine Unvollkommenheit gewisser Sera auszugleichen.

Polyvalente Sera werden nach verschiedenen Grundsätzen hergestellt. Wassermann u. Ostertag¹⁰⁾ gewinnen ein polyvalentes Schweineseuchenserum in der Weise, daß die Immunisierung der serumliefernden Tiere mit Hilfe einer möglichst großen Anzahl von Schweineseuchekulturen vorgenommen wird. Von der Voraussetzung ausgehend, daß das gewöhnliche univalente, mit Hilfe eines einzigen Stammes gewonnene Serum deshalb gegen andere Stämme versagt, weil der Rezeptorenapparat der verschiedenen Kulturen keinen ganz einheitlichen und gleichmäßigen Bau aufweist, nehmen die genannten Forscher an, daß das polyvalente Immunserum zum Unter-

schiede hiervon in seinen Antikörpern (Ambozeptoren) gerade eine große Zahl verschiedener Komponenten (Partialambozeptoren) enthält, welche auf die entsprechenden Rezeptoren der einzelnen Bakterienstämme abgestimmt sind. Wassermann und Ostertag bezeichnen Sera dieser Art infolgedessen als multipartiale. Zu dieser Gruppe würden auch Colisera zu zählen sein, die mit mehreren aus Darminhalt gezüchteten Colistämmen hergestellt werden. Wohl zu unterscheiden hiervon sind jedoch polyvalente Immunsera, die, wie z. B. das Streptokokkenserum von Denys u. van de Velde¹¹⁾, nach ganz anderen Prinzipien bereitet werden. Zur Darstellung des genannten Serums werden nämlich zahlreiche Streptokokkenstämme benutzt, die von den allerverschiedensten Streptokokkeninfektionen, wie Eiterung, Sepsis, Erysipel, Peritonitis usw. herkommen und nun auch gegen alle diese Krankheiten schützen sollen. Die so erreichte Polyvalenz wendet sich also nicht gegen die besonderen Eigentümlichkeiten verschiedener Stämme eines einheitlichen Infektionserregers, sondern gegen die sehr verschiedenen Krankheitsformen, die durch eine bestimmte Bakterienart oder Bakteriengruppe hervorgerufen werden. Man will mit einem einzigen Serum eine ganze Reihe von Krankheiten gleichzeitig bekämpfen. Noch andere Gesichtspunkte sind es, nach denen Lignières¹²⁾ vorgeht, wenn er ein polyvalentes Serum gegen die „Pasteurellosen“ empfiehlt, ein Serum, das gleichzeitig gegen die bei Pferden, Rindern, Schafen, Hühnern etc. durch Erreger aus der Gruppe der Geflügelcholerabakterien veranlaßten Krankheiten Schutz gewähren soll. Zur Darstellung des Serums dienen hier die für die genannten Tierarten spezifisch pathogenen Varietäten jener Polbakterien. Die Polyvalenz des Serums ist dementsprechend darauf gerichtet, eine Seuche, deren Erreger bei den verschiedenen Tierarten zwar nicht identisch, wohl aber nahe verwandte Angehörige einer gemeinsamen Bakteriengruppe sind, bei eben diesen Tierarten durch ein und dasselbe Immuns Serum zu bekämpfen. In gewissem Sinne besteht hier eine Analogie mit Experimenten von Braun und Klett¹³⁾, wonach es möglich sein soll, durch Verwendung von Hühnercholerabakterien ein Immuns Serum gegen Schweineseuche zu gewinnen. Endlich darf auch der Name der Polyvalenz denjenigen Serumarten beigelegt werden, welche nicht durch Verwendung verschiedener Bakterienkulturen, sondern durch die Vorbehandlung verschiedener Tierarten gewonnen werden. Die Methode basiert auf der durch die grundlegenden Untersuchungen Ehrlichs festgestellten Tatsache, daß die Antikörper, welche von verschiedenen Tierarten gegenüber einem und demselben Infektionsstoffe gebildet werden, keineswegs miteinander völlig identisch sind. Der Rezeptorenapparat des Organismus ist, wie sich ja schon aus der ungleichen Empfänglichkeit der einzelnen Tierspezies ergibt, bei den Tierarten kein ganz gleichmäßiger und hat dementsprechend auch die Entstehung spezifischer Antikörper von differenter Konstitution zu Folge. Man wird daher die beste Aussicht auf Erfolg dann haben, wenn ein Serum eine möglichst reiche Menge jener verschiedenartigen spezifischen Immunstoffe enthält. So wird z. B. das Milzbrandserum in der Weise bereitet, daß Pferde, Schafe und Rinder zur Immunisierung benutzt und die erhaltenen Immuns Sera in bestimmtem Verhältnis miteinander gemischt werden. Man hat in diesem Falle überdies die Möglichkeit, daß die drei für die Serumtherapie des Milzbrandes wesentlich in Betracht kommenden Tierarten (Rinder, Schafe, Pferde) auch stets einen gewissen Teil eines homologen Serums injiziert erhalten.

Inwieweit die Anwendungsweise den Erfolg eines Heilserums beein-

flußt und unterstützt, ergibt sich größtenteils aus früheren Darlegungen. Intravenöse Injektionen und lokale Applikation des Serums führen in der Regel am sichersten zum Ziel. Die Antikörper gelangen hierdurch besonders rasch zur Resorption und Wirkung. Eine frühzeitige Anwendung des Heilserums ist deshalb geboten, weil nur der im Blute kreisende oder an die Körperzellen erst locker gebundene Infektionsstoff durch die spezifischen Antikörper neutralisiert bzw. den Zellen wieder entrissen werden kann; sie gewährt aber auch in praktischer Hinsicht einen großen Vorteil, insofern als man es in den ersten Stadien der Krankheit gewöhnlich mit der Bekämpfung einer reinen Infektion zu tun hat, während späterhin der Krankheitsprozeß nicht selten durch Mischinfektion kompliziert wird, der gegenüber das spezifische Heilserum begreiflicherweise nur eine begrenzte Wirkung zu entfalten vermag. Die von Anfang an von v. Behring aufgestellte Forderung, möglichst große Antitoxinmengen auf einmal, nicht aber in wiederholten kleinen, verteilten Dosen zu injizieren, ist für antitoxische Sera von der Art des Diphtherieserums wohlbegründet. Bei antibakteriellen Serumarten indessen gelingt es auch durch wiederholte Einspritzung kleinerer oder größerer Serummengen zum Ziel zu gelangen, offenbar deshalb, weil in diesen Fällen weniger die Giftwirkung als die Vermehrung der Bakterien den Krankheitsprozeß beherrscht und die nach der ersten Injektion etwa noch im Körper vorhandenen Infektionserreger schließlich durch eine zweite oder dritte Einspritzung abgetötet werden können.

Schädliche Nebenwirkungen des Serums, hervorgerufen durch das fremdartige Eiweiß, spielen heutzutage kaum noch eine Rolle, seitdem man es erreicht hat, hochwertige Immunsera herzustellen, die Antikörper also in möglichst konzentrierter Form in einem kleinen Serumvolumen zur Anwendung zu bringen. Im Hinblick auf das früher erörterte Phänomen der Serumüberempfindlichkeit sei nur noch darauf hingewiesen, daß man gelegentlich die Beobachtung gemacht hat, daß Kinder, die einen Diphtherieanfall unter Anwendung des Diphtherieserums überstanden haben, bei einer erneuten Diphtherieerkrankung auf die Serumeinspritzung mit nicht ganz unbedenklichen Intoxikationserscheinungen reagieren können.

Literatur.

- 1) **Dieudonné**, Immunität, Schutzimpfung u. Serumtherapie. Leipzig, Barth 1905.
- 2) **Deutsch u. Feistmantel**, Die Impfstoffe u. Sera. Leipzig, Thieme 1903.
- 3) **Marx**, Die experiment. Diagnostik, Serumtherapie u. Prophylaxe usw. Berlin, Hirschwald 1907.
- 4) **Marmorek**, Ann. Pasteur. 1895.
- 5) **Aronson**, Berl. klin. Wochenschr. 1902.
- 6) **Tavel u. Krumbein**, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte. 1901.
- 7) **Moser**, Jahrb. f. Kinderheilkd. 1903. **LVII**, u. Berl. klin. Wochenschr. 1902.
- 8) **Menzer**, Zeitschr. f. klin. Med. 1902. **XLVII**, u. Berl. klin. Wochenschr. 1902.
- 9) **Meyer**, Deutsche med. Wochenschr. u. Berl. klin. Wochenschr. 1902; Zeitschr. f. klin. Med. 1903. **L**.
- 10) **Wassermann u. Ostertag**, Monatshefte f. prakt. Tierheilkde. 1902. **XIII**, u. 1904. **XV**; Berl. tierärztl. Wochenschr. 1902; Zeitschr. f. Hygiene. 1904. **XLVII**.
- 11) **Denys**, Le sérum antistreptococcique. Louvain. 1896.
— Zentralbl. f. Bakt. 1898. **XXIV**.
— u. **Leclef**, La cellule. 1895. **XI**.
— u. **Marchand**, Bull. de l'Acad. de Belgique. 1896 u. 1898.
van de Velde, Annal. Pasteur. 1896.
— Arch. de méd. expérim. 1897.

- 12) **Lignières**, Compt. rend. de l'Acad. des sciences. 1902.
- 13) **Braun u. Klett**, Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1900.
Klett, Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1904.

IX. Grundlagen der experimentellen Diagnostik. Serodiagnostik.

Der klinischen, bakteriologischen und chemischen Diagnostik sind durch die Methoden der experimentellen, biologischen Differenzierung neue Wege eröffnet worden. Die gemeinsame Grundlage aller, im einzelnen recht verschiedenen Methoden dieser Art besteht in dem ganz spezifischen Charakter der Immunitätsreaktionen. Mit der Feststellung, daß die Immunität des Organismus gegen bakterielle wie nichtbakterielle körperfremde Elemente sich immer nur gegen die ganz bestimmte, bei der ersten Einverleibung überwundene Art erstreckt, und daß dementsprechend auch die in den Körper-säften auftretenden Antikörper eine streng spezifische Wirkung entfalten, war die Möglichkeit gegeben, umgekehrt aus den besonderen Eigenschaften dieser Schutzstoffe, wie überhaupt aus der Art der Immunitätserscheinungen Rückschlüsse auf die vorangegangene Infektion, auf Infektionserreger und Infektionsgifte zu machen. Freilich stehen der praktischen Verwertung des Spezifitätsprinzips eine Reihe von Schwierigkeiten entgegen, die es zur Folge haben, daß die Methoden der experimentellen Diagnostik, im besonderen der Serodiagnostik, zwar für bestimmte Formen mit bestem Erfolg verwendet werden können, in anderen Fällen aber sich weniger bewähren oder gar völlig ungeeignet sind. Vor allen Dingen bedarf nämlich das Gesetz von der spezifischen Natur der Immunitätsvorgänge einer gewissen Einschränkung. Nicht, als ob die allgemeine Gültigkeit dieses Gesetzes in Zweifel gezogen werden sollte, sondern lediglich insofern, als die gründliche Erforschung der in Betracht kommenden Reaktionen zu der Erkenntnis geführt hat, daß der Begriff der Spezifität nicht einfach als ein rein qualitativer gefaßt werden darf. Wenn sich beispielsweise das Serum eines typhusimmunisierten Individuums als ein „spezifisches“, im gewöhnlichen Sinne, erweist, so ist damit nicht etwa gesagt, daß die agglutinierenden oder bakteriolytischen, bakteriotropen usw. Eigenschaften dieses Serums nun einzig und allein gegen Typhusbacillen gerichtet sind. Vielmehr liegen die Verhältnisse in der Regel so, daß neben den Typhusbacillen auch andere Bakterienarten, z. B. gerade Angehörige der Typhus- oder Paratyphusgruppe, mitbeeinflusst werden. Nur äußert sich die Wirkung des Typhusserums echten Typhusbacillen gegenüber bei weitem am stärksten. Der Unterschied kann ein so beträchtlicher sein, daß die homologe Bakterienart 100, 500 ja selbst 1000 mal stärker beeinflußt wird als andere Bakterien, erreicht freilich auch in manchen Fällen nicht ganz so hohe Grade. Letzteres ist namentlich bei nichtbakteriellen Antikörpern, wie Präcipitinen u. a., häufiger zu beobachten. Unter allen Umständen aber sind die Wirkungen homologer Art von den heterologen Reaktionen quantitativ stets soweit verschieden, daß man ihnen den Wert qualitativ differenter, und somit spezifischer, Wirkungen beimessen darf. Dies läßt sich fast ausnahmslos durch sorgfältige titrimetrische Analysen feststellen. Für die praktische Diagnostik aber ergibt sich daraus das unbedingte Erfordernis, streng quantitativ zu arbeiten und durch geeignete Kontrollversuche die nichtspezifischen Nebenwirkungen auszuschließen. Durch

weitere Kontrollversuche ist ferner dem Umstande Rechnung zu tragen, daß schon normalerweise in dem Serum von Menschen und Tieren alle diejenigen Antikörper präformiert vorkommen, welche in erhöhtem Maße erst im immunisierten Organismus, und zwar als Reaktionsprodukte spezifischen Charakters, zur Entwicklung gelangen.

Unter Berücksichtigung aller dieser Verhältnisse, im besonderen durch Ausschaltung der Reaktionen des normalen Serums und der etwa vorhandenen nichtspezifischen Nebenwirkungen, gelingt es in der Tat, bei einer ganzen Reihe von Prozessen streng spezifische Resultate zu erzielen und damit eine gesicherte Grundlage für diagnostische Erhebungen zu schaffen. Die wichtigsten Methoden der experimentellen Diagnostik seien im folgenden kurz erläutert. Auf eine genauere Wiedergabe technischer Einzelheiten muß verzichtet werden.

1. Agglutination. Die Agglutination kann nach zwei verschiedenen Richtungen zu diagnostischen Zwecken verwertet werden. Man verwendet sie entweder unter Benutzung eines bekannten spezifisch agglutinierenden Immunserums zur Identifizierung und Differenzierung unbekannter Bakterienarten, oder aber man sucht umgekehrt mit Hilfe eines bestimmten Bakterienstammes Herkunft bzw. Charakter eines unbekannten Serums zu ermitteln.

Die erste Methode, die Bestimmung einer Bakterienkultur auf Grund ihres Verhaltens bei der Agglutination, stellt heutzutage fast das wichtigste Stück der bakteriologischen Diagnostik dar und ist für eine große Reihe von Fällen in differentialdiagnostischer Hinsicht unentbehrlich. In der Gruppe der Cholera-, Typhus-, Paratyphus- und Ruhrbakterien ist die Trennung der echten Cholera-, Typhus- usw. Arten von den ihnen nahestehenden und zum Teil außerordentlich ähnlichen Stämmen, und wiederum eine weitere Differenzierung dieser letzteren am sichersten mit Hilfe der Agglutinationsprüfung zu erreichen. Man hat nur nötig, ein hochwertiges Choleraserum, Typhusserum, Paratyphusserum, Ruhrserum usw. bereit zu halten und unter Verwendung zweckentsprechender Verdünnungen die Agglutinationskraft des Serums gegenüber den fraglichen Kulturen zu prüfen. Stimmt sie mit derjenigen annähernd überein, die für das betreffende Serum als Agglutinationstiter, unter Benutzung der homologen Kultur, ermittelt worden war, so muß auch der fragliche Bakterienstamm ein gleichartiger sein. Andernfalls ist dessen Verschiedenheit sicher erwiesen. Die an einem außerordentlich großen und mannigfaltigen Untersuchungsmaterial in sehr exakter Weise durchgeführten vergleichenden Agglutinationsprüfungen von Kolle, Gotschlich, Hetsch, Lentz u. Otto¹⁾ haben speziell für die Cholera den Nachweis erbracht, daß ein hochwertiges Immunserum so gut wie gar keine Nebenreaktionen gibt und lediglich echte Choleravibrien stark agglutiniert. Auch die Typhusagglutination liefert nach den Untersuchungen von Bruns u. Kayser²⁾, Lipschütz³⁾, Porcile⁴⁾, Kutscher u. Meinicke⁵⁾, Töpfer u. Jaffé⁶⁾ u. a. spezifische und eindeutige Resultate, während die agglutinierende Wirkung der Paratyphus-, Enteritis-, Ruhrsera u. a. nicht selten eine etwas stärkere Mitagglutination verwandter Stämme zu erkennen gibt, aber unter sorgfältiger Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse auch hier diagnostische Irrtümer vermeiden läßt. Die Agglutination hat sich ferner bei Staphylokokken (Kolle u. Otto⁷⁾), Pneumokokken (Neufeld⁸⁾, Kindborg⁹⁾), Meningokokken (Kolle u. Wassermann¹⁰⁾), Kutscher¹¹⁾, Vannod^{11a)}), Pestbacillen (Kolle, Otto, Hetsch¹²⁾), Tuberkelbacillen (Sobornheim¹³⁾) u. a. für die Zwecke der Diagnose und Differentialdiagnose bewährt, ist aber

mangels spezifisch agglutinierender Immunsera z. B. für Diphtherie, Streptokokken, Colibakterien, Milzbrandbacillen usw. nicht anwendbar.

Der Gedanke, eine bekannte Bakterienart zu benutzen, um den Charakter eines Immunserums zu bestimmen, ist zuerst von Gruber¹⁴⁾ und Grünbaum¹⁵⁾ ausgesprochen, durch Widal¹⁶⁾ in die Tat umgesetzt und zunächst speziell für die Typhusdiagnose beim Menschen verwertet worden. Für die Agglutinationsprüfung ist ein gut agglutinabler Typhusstamm von typischen morphologischen, kulturellen und sonstigen biologischen Eigenschaften als Testkultur zu wählen. Im übrigen gelten bezüglich der Verwendung von Agar- und Bouillonkulturen, der mikroskopischen und makroskopischen Untersuchung, der Beobachtungsdauer usw. die bereits früher erwähnten Regeln. Eine Typhuskultur zeigt, wie die Erfahrung gelehrt hat, durch das Serum normaler oder an nichttyphösen Erkrankungen leidender Menschen eine ziemlich geringfügige Beeinflussung, die bei einer Verdünnung des Serums von 1:25, höchstens 1:50, ihre Grenze erreicht. Nur das Serum von Typhuskranken agglutiniert in stärkeren Verdünnungen von 1:100, 1:200 und mehr; ja selbst Agglutinationswerte von 1:5000 und 1:10000 sind bei Typhuskranken beobachtet worden. Bemerkenswert und für die Praxis wichtig ist die von Widal gefundene Tatsache, daß das Serum der Erkrankten schon relativ frühzeitig, etwa am Ende der ersten Krankheitswoche, seine spezifisch agglutinierenden Eigenschaften erwirbt, die Agglutination sich damit also gewissermaßen als ein „Zeichen der Infektion“, nicht erst der Immunität, darstellt. Über den praktischen Wert der „Widalschen Reaktion“ ist eine fast unübersehbare Zahl von Veröffentlichungen erschienen, deren Ergebnis heute zu dem Urteil berechtigt, daß die Agglutinationsprüfung in sachgemäßer Ausführung für die Typhusdiagnose ein außerordentlich wertvolles und meist zuverlässiges Hilfsmittel darstellt. Fehldiagnosen können gelegentlich, wenn auch nur ausnahmsweise, dadurch veranlaßt sein, daß die agglutinierende Wirkung des Serums erst in einem relativ späten Krankheitsstadium zur Ausbildung gelangt oder selbst einmal völlig ausbleibt, oder aber auch dadurch, daß die Agglutinationswirkung auf eine früher überstandene Typhusinfektion zurückzuführen ist und damit eine neuerdings auftretende nichttyphöse fieberhafte Erkrankung als Typhus vortäuscht. Wichtig ist ferner die durch die eingehende Beschäftigung mit dem Paratyphus und anderen typhusähnlichen Affektionen gewonnene Erkenntnis, daß das Serum Typhuskranker auch Paratyphusbacillen, Enteritisbacillen usw. unter Umständen stark mitagglutiniert, und daß umgekehrt das Serum von Paratyphuskranken nicht selten echte Typhusbacillen in weitgehendem Maße mitbeeinflusst. Auch hier ist aber durch streng quantitatives Arbeiten und gewisse Hilfsmethoden meist die Differentialdiagnose unschwer zu stellen. So sucht z. B. der Castellanische Versuch¹⁷⁾ durch Absorption und Ausfällung der spezifischen Agglutinine mittels der entsprechenden Bakterien über den Charakter agglutinierender Nebenwirkungen Aufschluß zu geben. Jedenfalls hat man aus derartigen Beobachtungen die praktische Konsequenz gezogen, daß bei verdächtigen Erkrankungen der genannten Art die Agglutinationsprüfung des Serums nicht auf Typhusbacillen allein beschränkt werden darf, sondern in gleicher Weise auch gegen Paratyphusbacillen vorzunehmen ist. So ist die experimentelle Diagnose des Paratyphus mit Hilfe der Agglutination auf eine ebenso sichere Grundlage gestellt, wie die des Typhus. Sie hat bereits in einer ganzen

Reihe von Einzelerkrankungen und Epidemien höchst wertvolle Aufschlüsse gebracht (vgl. Kutscher¹⁸)).

Bei Ruhr und ruhrähnlichen Erkrankungen, sowie Fleischvergiftungen vermag die Agglutinationsprobe gleichfalls gute Dienste zu leisten, ist aber bei den meisten übrigen Infektionskrankheiten nicht anwendbar. Bei der Cholera tritt, soweit die Erkrankung nicht rasch zum Tode führt, die Agglutinationswirkung des Blutes erst während der Rekonvaleszenz auf; zudem führt hier die direkte bakteriologische Untersuchung schneller und sicherer zum Ziele. Andere Erkrankungen wie Diphtherie, Streptokokken- und Staphylokokkeninfektionen u. v. a. lassen es im Körper des Menschen überhaupt nicht zu ausgesprochenen spezifischen Blutveränderungen der angedeuteten Art kommen, und auch bei Tuberkulose sind die unter Umständen nachweisbaren schwach agglutinierenden Fähigkeiten des Serums nur mit besonderer Vorsicht zu verwerten. Es läßt sich höchstens im Anschluß an therapeutische Maßnahmen, wie Tuberkulininjektion, ein Ansteigen der Agglutinationskraft des Serums der Patienten nachweisen und damit vielleicht ein Rückschluß auf die Aktivierung der spezifischen Schutzkräfte des Organismus machen (R. Koch¹⁹), Romberg²⁰)).

Im Gegensatz zur Bakterienagglutination hat sich die Verwendung der Hämagglutinine zu diagnostischen Zwecken nur wenig bewährt. Man hat zwar den Versuch gemacht, die Herkunft einer Blutart durch spezifische Agglutinationswirkungen zu ermitteln und speziell für die Erkennung von Menschenblut eine praktisch brauchbare forensische Differenzierungsmethode zu erlangen, jedoch mit wenig befriedigendem Ergebnis. Der Vorschlag von Landsteiner u. Richter²¹), die von ihnen genauer untersuchten normalen Isoagglutinine des Menschenblutes für diesen Zweck zu verwenden, hat sich nicht recht durchführen lassen, weil derartige Agglutinationswirkungen nicht unbeträchtlichen individuellen Schwankungen unterliegen und daher unzuverlässige Resultate liefern (Schenk²²), Martin²³) u. a.). Die von Marx und Ehrnrooth²⁴) angegebene Methode zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Säugetierblut scheint gleichfalls der wünschenswerten Exaktheit zu ermangeln. Nach den Beobachtungen der beiden Autoren soll älteres angetrocknetes menschliches Blut auf die Erythrocyten des frischen Menschenblutes nicht agglutinierend wirken, während heterologes Blut bzw. Serum der verschiedensten Säugetiere noch nach Jahren menschliche Blutkörperchen lebhaft zu agglutinieren vermag. Dabei soll sich zugleich meist auch der hämolytische Einfluß des fremdartigen Blutes bemerkbar machen. Martin hat indessen, in Übereinstimmung mit Beobachtungen von Uhlenhuth²⁵), das Verfahren wenig zuverlässig und daher speziell für forensische Zwecke ungeeignet gefunden.

2. Bakteriolyse. Das spezifische Verhalten der bakteriolytischen Immunstoffe wird nach dem Vorgange R. Pfeiffers fast ausschließlich zur Identifizierung unbekannter Bakterienstämme benutzt. Man bedient sich hierzu eines hochwertigen Immunserums von bekanntem bakteriolytischen Titer und nimmt die Prüfung in der Form der Pfeifferschen Reaktion vor. Werden die Bakterien, deren Natur genauer festgestellt werden soll, in der Peritonealhöhle von Meerschweinchen durch geringe Mengen des Immunserums ebenso prompt zur Auflösung gebracht, wie der homologe Stamm, der zur Herstellung des Serums gedient hatte, so ist damit die fragliche Bakterienkultur als eine gleichartige erwiesen. Im umgekehrten Falle handelt es sich um eine

andersartige Kultur. Wenn das Verfahren vielleicht auch an Einfachheit hinter der Agglutinationsprüfung zurücksteht, so liefert es doch zum mindesten ebenso sichere und eindeutige Resultate, ja vermag in zweifelhaften Fällen sogar erst die Entscheidung herbeizuführen. Die Pfeiffersche Reaktion stellt daher eine willkommene Ergänzung des Agglutinationsversuches dar. Sie hat sich für differentialdiagnostische Untersuchungen bei Cholera- und cholera-ähnlichen, Typhus- und typhusähnlichen Bakterien ausgezeichnet bewährt, ganz besonders aber zur Klärung der Verhältnisse bei der Gruppe der Paratyphus- und Enteritisbacillen beigetragen (Pfeiffer²⁶), Issaëff²⁷), Kutscher u. Meinicke⁵), Töpfer u. Jaffé⁶), Meinicke, Jaffé u. Flemming²⁸)). Bei exaktem quantitativen Arbeiten treten die nichtspezifischen Nebenwirkungen fast noch mehr in den Hintergrund, als bei der Agglutinationsprüfung.

Für den Nachweis spezifischer Antikörper im Blute von Kranken oder Rekonvaleszenten haben die Bakteriolyse eine geringere Bedeutung. Wenigstens scheint es, als ob Immunstoffe dieser Art nicht mit der gleichen Regelmäßigkeit und Schnelligkeit im Blute infizierter Individuen zur Entwicklung gelangen, wie etwa die Agglutinine. Die klinische Diagnostik stützt sich daher wesentlich auf die Agglutinationsprüfung und versucht nur ausnahmsweise den Nachweis bakteriolytischer Substanzen. Für den letzteren Zweck wird in diesem Falle an Stelle der Pfeifferschen Reaktion gewöhnlich der baktericide Reagenzglasversuch bevorzugt, indem man Verdünnungen des inaktivierten Patientenserums unter Zusatz von frischem Komplement mit den entsprechenden Bakterien, z. B. Typhusbacillen, vermischt und nun mit Hilfe des Plattenverfahrens eine etwa eintretende Abtötung der Keime festzustellen sucht. Nach den Beobachtungen von Stern u. Korte²⁹) soll auf diese Weise, speziell beim Typhus, eine Frühdiagnose oft leichter gestellt werden können als mittels der Widalschen Probe, wogegen Ulrichs³⁰), weniger befriedigende Resultate erzielte.

Wohl aber können spezifisch bakteriolytische Wirkungen des Blutes zur Feststellung einer erworbenen Immunität dienen. Sie liefern, ebenso wie der Nachweis agglutinierender Fähigkeiten, ganz besonders bei Personen, die einer aktiven Schutzimpfung gegen Typhus oder Cholera oder andere Infektionen unterworfen worden sind, einen Indikator für die Stärke der dadurch hervorgerufenen Immunitätsreaktion und gestatten damit zugleich einen gewissen Rückschluß auf den erlangten Immunitätsgrad.

3. Opsonische (bakteriotrope) Wirkung. Das Serum normaler Individuen veranlaßt im Reagenzglasversuch eine gesteigerte Tätigkeit der Phagocyten. Demgegenüber ist die phagocytosebefördernde Fähigkeit des Serums von Personen, die an einer akuten oder chronischen Erkrankung leiden, nach den Feststellungen von Wright gewöhnlich vermindert, keineswegs aber stärker als unter normalen Verhältnissen. Erst unter dem Einfluß der spezifischen Behandlung mit Hilfe abgetöteter Bakterien geht, wie wir früher sahen, der „opsonische Index“ in die Höhe. Die spezifisch bakteriotropen Eigenschaften des Serums können also zu diagnostischen Zwecken in doppeltem Sinne verwertet werden. Sie bestätigen einmal, wenn sie unter den Durchschnittswert der normalen Sera herabsinken, den Charakter der Infektion und zeigen andererseits durch ihren Anstieg den therapeutischen Effekt spezifischer Maßnahmen an. Wenigstens werden diese Schlußfolgerungen von Wright u. Douglas³¹) aus ihren einschlägigen Beobachtungen bei Staphylokokkeninfektionen, Tuberkulose usw. gezogen. Inwieweit das von Wright inaugu-

rierte Verfahren der opsonischen Serodiagnostik wirklich exakte Resultate verbürgt, wäre indessen noch auf breiterer Basis und durch umfassendere Nachprüfungen, als sie bisher vorliegen, zu untersuchen.

Eine differentialdiagnostische Unterscheidung verwandter Bakterienarten durch bakteriotrope Immunsera kommt weniger in Betracht. Trotz des spezifischen Charakters der Bakteriotropine scheinen die quantitativen Differenzen nicht immer ausgesprochen genug zu sein, um mit der für praktische Zwecke wünschenswerten Genauigkeit die nichtspezifischen Nebenreaktionen sicher ausschalten zu können.

4. Präcipitation. Die spezifische Wirkung der immunisatorisch erzeugten Präcipitine eignet sich vornehmlich zur Eiweißdifferenzierung, da man imstande ist, mit Hilfe eines präcipitierenden Immunserums diejenige Eiweißart nachzuweisen, welche zur Vorbehandlung des serumliefernden Tieres benutzt worden war. Ganz besonders gelingt es auf diese Weise, die Eiweißstoffe verschiedener Tierarten biologisch zu differenzieren und somit nicht nur physiologisch interessante, sondern auch praktisch wertvolle Aufschlüsse zu erhalten.

So ist das Verfahren durch Uhlenhuth³²⁾, und etwa gleichzeitig durch Wassermann u. Schütze³³⁾, sowie Stern³⁴⁾, zur Erkennung verschiedener Blutarten, im besonderen zur Identifizierung von Menschenblut, mit Erfolg angewendet worden. Namentlich ist es das Verdienst von Uhlenhuth, die Präcipitinprobe bis in alle Einzelheiten ausgearbeitet und so weit vervollkommen zu haben, daß die Methode für die forensische Praxis große Bedeutung erlangt hat. Ein durch Vorbehandlung von Tieren mit Menschenblut gewonnenes, stark präcipitierendes Immunserum stellt die Testflüssigkeit dar, mit deren Hilfe man entscheiden kann, ob eine verdächtige Blutprobe menschlichen Ursprungs ist oder nicht. Dabei ist es von Wichtigkeit, daß die Präcipitinreaktion nicht nur mit unverändertem Blute oder frischen Blutlösungen, sondern auch mit alten, längere Zeit eingetrockneten Blutflecken, mit faulendem Blute usw. in typischer Weise gelingt. Man hat nur nötig, das bluthaltige Material mit Kochsalzlösung oder verdünnter Sodalösung aufzuweichen und zu extrahieren. Das Verfahren erfordert freilich, soll es einwandfreie Resultate liefern, eine sorgfältige Berücksichtigung aller in Frage kommenden Fehlerquellen und eine sehr genaue quantitative Analyse. Die nichtspezifischen Nebenwirkungen treten nämlich bei den Präcipitinen gewöhnlich etwas stärker hervor als bei anderen Immunkörpern. Namentlich ist dies der Fall, wenn es sich um nahe verwandte Tierarten handelt. So wird durch das mit Menschenblut erzeugte Immunpräcipitin nicht nur Menschenblut präcipitiert, sondern, wie die Untersuchungen von Wassermann u. Schütze, Stern, Nuttall³⁵⁾, Grünbaum³⁶⁾, u. a. gezeigt haben, auch das Blut der verschiedenen Affenarten, besonders das der anthropomorphen Affen, stark mitbeeinflusst. In gleicher Weise läßt sich nach Uhlenhuth³⁸⁾ durch die spezifische Präcipitinreaktion auch die nahe Verwandtschaft zwischen dem Blut von Huhn und Taube, Pferd und Esel, Hund und Fuchs, Ziege, Schaf und Rind nachweisen, wobei, wie weitere Beobachtungen lehrten, die nichtspezifische Nebenwirkung noch deutlicher zutage tritt, wenn man sehr hochwertige Immunsera verwendet (Linossier u. Lemoine³⁹⁾, Kister u. Wolff⁴⁰⁾, Halban u. Landsteiner⁴¹⁾, Strube⁴²⁾, Friedenthal³⁷⁾). Trotzdem liefert das Verfahren auch hier durchaus exakte spezifische Resultate, sobald man nur den Präcipitationstiter des zur Prüfung dienenden Immunserums genau kennt und die quantitativen Verhältnisse dem-

entsprechend berücksichtigt. Mit keiner anderen Blutart tritt nämlich eine so deutliche und starke Niederschlagsbildung ein, wie mit dem homologen Blute. Zudem hat Uhlenhuth⁴³⁾ bei weiteren Studien feststellen können, daß die präcipitierende Wirkung, die das Immuneserum auf das Blut verwandter Arten ausübt, sich auf ein geringes reduzieren läßt, wenn man gerade eben diese nahestehende Tierart zur Erzeugung des Immunpräcipitins verwendet. Während z. B. ein mit Menschenblut von Kaninchen gewonnenes Immuneserum außer Menschenblut, wie erwähnt, auch Affenblut stärker beeinflußt, ist dies nicht der Fall bei einem von Affen stammenden für Menschenblut spezifischen Präcipitin. Uhlenhuth hat daher mit Erfolg Affen zur Darstellung eines Menschenblutpräcipitins benutzt und auf diese Weise nichtspezifische Nebenwirkungen ausschalten können. In gleicher Weise war es ihm möglich, durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Hasenblut die Unterschiede der beiden verwandten Eiweißarten deutlich zu machen. Die Darstellung eines derartigen Präcipitins ist freilich mit manchen Schwierigkeiten verknüpft. So hatten frühere Versuche, feinere Differenzen innerhalb der Tiergattungen auf diesem von Uhlenhuth mit Erfolg beschrittenen Wege zu erzielen, nur unvollkommene Ergebnisse geliefert. Erst die systematisch in größerem Umfange durchgeführten Experimente Uhlenhuths haben den Beweis erbracht, daß man tatsächlich durch kreuzweise Immunisierung nahe verwandter Tiere imstande ist, auch innerhalb der Gattung die Differenzen der einzelnen Tierarten scharf hervortreten zu lassen. Nach einem anderen, gleichfalls bewährten Prinzip hat ferner Weichardt⁴⁴⁾ die nichtspezifischen Nebenwirkungen der Präcipitinreaktion ausschalten können. Es ist ihm gelungen, durch Präcipitinabsorption feinere Unterschiede aufzudecken und im besonderen Menschen- und Affenblut voneinander zu trennen.

Es verdient ausdrücklich hervorgehoben zu werden, daß die Erkennung verschiedener Blutarten, im besonderen von Menschenblut, mit Hilfe spezifischer Präcipitine nicht eine eigentliche Blutdifferenzierungsmethode, sondern lediglich eine Reaktion auf menschliches oder andersartiges Eiweiß darstellt. Nicht ob es sich um Blut von Menschen oder Tieren handelt, zeigt die Präcipitinprobe an; nur der Charakter der Eiweißart, gleichgültig ob Blut oder eine andere eiweißhaltige Substanz vorliegt, wird aufgedeckt. Die erwähnten Methoden gehen daher auf die schon von Tschistowitch⁴⁵⁾ und Bordet⁴⁶⁾ erkannten spezifischen Eiweißwirkungen zurück. So gibt ein mit Menschenblut gewonnenes präcipitierendes Serum auch mit eiweißhaltigem Harn, mit Pleuraexsudat, Ascites- und Hydrocelenflüssigkeit, Sperma und anderen eiweißhaltigen Körperflüssigkeiten des Menschen Niederschläge, und umgekehrt lassen sich mit derartigen Stoffen Immunesera darstellen, welche auch gelöstes Menschenblut präcipitieren (Leclainche u. Vallée⁴⁷⁾, Stern³⁴⁾, Mertens⁴⁸⁾, Dieudonné⁴⁹⁾, Schütze⁵⁰⁾, Strube⁴²⁾). Mit dem homologen Material ist freilich die Niederschlagsbildung immer am stärksten. Es liegen hier die Verhältnisse ähnlich wie bei den Hämolytinen und anderen Cytotoxinen insofern, als z. B. ein mittels Flimmerepithelzellen oder Brustdrüsenepithelien, Kuhmilch, Spermatozoen oder selbst durch zellfreie Flüssigkeiten, wie Serum, Harn usw. erzeugtes Immuneserum auch immer die roten Blutkörperchen der gleichen Tierart auflöst (v. Dungern⁵¹⁾, Morgenroth⁵²⁾, P. Müller⁵³⁾, Schattenfroh⁵⁴⁾).

Zur Erkennung einer Fleischart, speziell also für die Zwecke der Fleisch-

beschau ist die Präcipitinreaktion zuerst von Uhlenhuth⁵⁵⁾ angewendet worden. Auch bei jahrelang angetrockneten Organstücken, sowie bei geräuchertem und gepökelttem Fleisch liefert die Methode sichere Resultate. Der Nachweis von Schweine- oder Pferdefleisch ist z. B. auf diese Weise leicht zu erbringen (Uhlenhuth, Jess⁵⁶⁾, Piorkowski⁵⁷⁾, Nötel⁵⁸⁾, Miessner u. Herbst⁵⁹⁾, Schütze⁶⁰⁾ u. a.). Selbst bei 60—70 Jahre alten mumifizierten Organen von Menschen und Tieren wurde die Reaktion noch erhalten, dagegen fiel sie bei der Untersuchung von Jahrtausende alten ägyptischen und peruanischen Mumien stets negativ aus (Uhlenhuth^{55a)}). Die gegenteilige Angabe von v. Hansemann u. Meyer⁶¹⁾, die bei zwei 3000—5000 Jahre alten Mumien mit Menscheneiweißpräcipitin noch positive Reaktion gesehen haben wollen, steht völlig vereinzelt da. Auch W. A. Schmidt (Kairo)⁶²⁾ konnte mit Hilfe der Biuretkreaktion in zahlreichen, z. T. 5000 Jahre alten Mumien zwar Eiweiß nachweisen, erhielt aber mit einem speziell für menschliches Muskeleiweiß spezifischen Präcipitin keine Präcipitation.

Zur Untersuchung auf Eiereiweiß ist die Präcipitinprobe bei gewissen Marktwaren (Eiernudeln), die der Verfälschung ausgesetzt sind, von Schütze⁶³⁾ mit Erfolg herangezogen worden.

Für die Differenzierung pflanzlicher Eiweißstoffe hat man die Präcipitinreaktion gleichfalls mit Erfolg benutzt. Sie leistet hier anscheinend ebenso gutes wie bei tierischem Eiweiß. Jacoby⁶⁴⁾ hat diese Verhältnisse für das Ricin, Kowarski⁶⁵⁾ für Albumosen aus Weizenmehl, Schütze⁶⁶⁾ für Hefe studiert. Magnus u. Friedenthal⁶⁷⁾ erhielten bei verschiedenen Pflanzen (Weizen, Erbsen, Mais, Hafer usw.) im allgemeinen ganz spezifische Reaktionen, konnten andererseits aber auch auf Grund mehr oder minder deutlicher Nebenwirkungen nähere verwandtschaftliche Beziehungen zwischen einzelnen Pflanzenformen (Hefe und Trüffel) feststellen. Sie glauben die Verwandtschaftsreaktion in weiteren Versuchen für systematische Zwecke verwenden und speziell für die natürliche Gruppierung der Gramineenabteilungen ausarbeiten zu können.

Eine weitergehende Differenzierung der verschiedenen Eiweißstoffe einer und derselben Tierart scheint nach den bisher vorliegenden Erfahrungen nur innerhalb gewisser Grenzen möglich zu sein. Bezüglich der einzelnen Blutbestandteile hat Klein⁶⁸⁾ interessante Befunde erhoben und beispielsweise feststellen können, daß nach Immunisierung mit roten Blutkörperchen — neben einem Hämolysin und Hämagglutinin — nur ein „Erythropräcipitin“, aber kein Serumpräcipitin erhalten wird, ein Präzipitin also, welches zu den Stoffen des Erythrocytenextraktes, nicht aber zum Serumeiweiß spezifische Beziehungen besitzt. Nach Versuchen von Obermayer u. Pick⁶⁹⁾, Landsteiner u. Calvo⁷⁰⁾, Umber⁷¹⁾ sind die verschiedenen Eiweißkörper des Eiklars und des Pferdeserums durch spezifische Präcipitinreaktionen nicht sicher voneinander zu trennen. Nur Ascoli⁷²⁾ will auf dem Wege spezifischer Absorption die durch die verschiedenen Eiweißfraktionen des Pferdeserums von Kaninchen gewonnenen Immunsera mit Erfolg für eine weitere Differenzierung verwendet haben. Ebenso fand Uhlenhuth⁷³⁾ in dem Eidotter und Eiklar, sowie in dem Blut- und Kristallinseneiweiß eines und desselben Organismus Differenzen, die durch die Präcipitin- und Komplexbindungsmethode nachgewiesen werden konnten. Das Linseneiweiß speziell nimmt unter den Eiweißkörpern des tierischen Organismus nach den Untersuchungen von Uhlenhuth eine eigenartige Sonderstellung ein, insofern

als es auf das spezifische Blutantiserum im Gegensatz zu allen übrigen Eiweißstoffen der betreffenden Tierart nicht reagiert, sondern nur mit einem eigenen Linsenantiserum Präcipitation und Komplementbindung gibt. Andererseits verhält sich das Linseneiweiß der Säugetiere, Vögel, Amphibien und Reptilien biologisch völlig gleich, so daß z. B. ein Rinderlinsen-Antiserum in der nämlichen Weise auch das Linseneiweiß der anderen genannten Tiergattungen beeinflußt. Das Linseneiweiß entbehrt somit offenbar des artspezifischen Charakters. Weichardt⁷⁴⁾ und Bermbach⁷⁵⁾ vermochten Eiweißunterschiede bei Individuen der gleichen Art festzustellen. Sowohl bei Anwendung der Präcipitinabsorption (Weichardt), wie durch Prüfung eines Menschenpräcipitins an verschiedenen Menschenseris (Bermbach) traten individuelle Differenzen zutage. Der Nachweis gelöster Bestandteile von Zellen der Eiperipherie im Blute gravidierender Frauen mit Hilfe eines spezifischen Plazentarserums, der ja auch nichts weiter als eine spezifische Trennung der Eiweißstoffe einer und derselben Tierart bedeuten würde, ist zwar anscheinend gelungen, bedarf aber trotz bemerkenswerter Befunde von Liepmann⁷⁶⁾, Freund⁷⁷⁾, Kawasoye⁷⁸⁾ u. a. noch weiterer gründlicher Analyse.

5. Komplementbindung. Daß auch das Phänomen der Komplementbindung infolge seiner spezifischen Eigenschaften zu diagnostischen Ermittlungen verwendet werden kann, ergab sich bereits aus den Untersuchungen von Gengou, Bordet und Moreschi, doch wurde die Methode erst durch Neisser und Sachs⁷⁹⁾ in zielbewußter Weise für einen ganz speziellen Fall, nämlich für den forensischen Nachweis von Menschenblut (bzw. Menscheneiweiß) in Vorschlag gebracht. Die Autoren empfehlen, die verdächtige Blutprobe mit einem für Menscheneiweiß spezifischen Immunserum, in entsprechenden Verdünnungen, in Berührung zu bringen und nun eine bei Zusatz von Komplement etwa eintretende Bindung des letzteren an sensibilisierten Blutkörperchen zu prüfen. Der positive Ausfall der Reaktion spricht für Menschenblut, und zwar sollen nach ihren Angaben noch geringste Mengen von Blut sicher nachgewiesen werden können, die sich mit Hilfe der Uhlenhuthschen Präcipitinreaktion unter Umständen nicht mehr feststellen lassen. Neisser und Sachs wünschen daher das Verfahren der Komplementbindung zur Ergänzung der Präcipitinreaktion heranzuziehen. Bei genauerer Nachprüfung hat sich indessen herausgestellt, daß dem Verfahren doch mancherlei Mängel anhaften, die seinen praktischen Wert nicht unwesentlich beeinträchtigen. Insbesondere konnte Uhlenhuth⁸⁰⁾ eine Reihe von Fehlerquellen aufdecken, die sich in der Praxis nicht ganz leicht vermeiden lassen und im großen und ganzen darauf hinauslaufen, daß die nichtspezifische Komplementabsorption durch verschiedenartige Stoffe (Urin, Pepton, Bouillon, auch Auszüge aus verschiedenen Tuchstoffen, Filz, Heu, Stroh usw.) von der spezifischen Komplementbindung selbst bei exaktem quantitativen Arbeiten nicht immer sicher zu trennen ist. Friedberger⁸¹⁾ hat ferner darauf aufmerksam gemacht, daß die Methode gerade wegen ihrer Feinheit unter Umständen verhängnisvoll werden kann. So genügen z. B. schon minimale Mengen von menschlichem Schweiß, um in Verbindung mit dem Testserum Komplement zu binden, so daß die Berührung der Gefäße, Röhrchen usw. mit den Fingern des Untersuchers Komplementbindung veranlassen und damit zu schweren Irrtümern führen kann. Bei aller hohen theoretischen Bedeutung ist daher das genannte Verfahren gerade für forensische Zwecke vorläufig

nur mit allergrößter Reserve heranzuziehen. Wenigstens wird man den positiven Ausfall der Neisser-Sachsschen Reaktion nicht als absolut beweisend ansehen dürfen, zumal dann nicht, wenn etwa die Uhlenhuthsche Präcipitinprobe ein negatives Resultat ergeben hat.

Aber nicht allein für die Erkennung von menschlichem Eiweiß (Blut), sondern auch zur Differenzierung anderer Eiweißarten (Pferde-, Schweine-eiweiß etc.) ist die Methode der Komplementbindung zum Teil mit Erfolg herangezogen worden, wobei freilich die Ansichten und Erfahrungen über die praktische Brauchbarkeit zunächst noch widersprechender Natur sind. Von mancher Seite wird das Verfahren als äußerst zuverlässig und exakt befunden und bemerkt, daß die Reaktion die feinsten Ausschläge und deutliche Resultate selbst dort liefere, wo die direkte Prüfung auf Präcipitation versage (Rickmann⁸²), Bauer⁸³), Sachs u. Bauer⁸⁴), doch stehen diesen Angaben auch anderslautende Beobachtungen entgegen (Uhlenhuth⁸⁵). Nach Sachs u. Bauer soll die Spezifität der Ablenkungsmethode eine noch strengere als die der Präcipitinprobe sein und daher aus einem Gemisch verschiedener Eiweißarten die Differenzierung der einzelnen Komponenten mit Sicherheit ermöglichen. Auch die Feststellungen von Wassermann u. Citron⁸⁵) bezüglich des Auftretens komplementbindender Antikörper im Blute von Tieren, die mittels Pepton, Albumosen und Glykogen vorbehandelt werden, sind von Interesse; ob indessen derartige Befunde in dem von den genannten Autoren gewollten Sinne für die Beurteilung von Fragen der Ernährungsphysiologie verwertet werden dürfen, ist zum mindesten noch nicht spruchreif (vgl. Langstein⁸⁶), Fuld⁸⁷).

Daß verschiedene eiweißhaltige Flüssigkeiten der gleichen Tierart biologische Differenzen aufweisen, hat Bruck⁸⁸) gezeigt. Er fand, daß ein gegen Affenblut gerichtetes sehr wirksames Immunserum (von Kaninchen) mit Sperma und Eiter von Affen nur ganz schwache, mit Menschenblut überhaupt keine Ablenkungsreaktion gab.

Eine Differenzierung verschiedener Pankreatinpräparate oder etwa eine Identifizierung des im Carcinomgewebe anzutreffenden Eiweißes ist nach den Untersuchungen Schützes⁸⁹) durch die Methode spezifischer Komplementfixation nicht zu erreichen (vgl. auch Westenhöffer⁹⁰).

Nicht unerwähnt bleibe der von Bruck⁹¹) unternommene interessante Versuch, mit Hilfe der Komplementbindung die verschiedenen Affenarten, sowie menschliche Rassen zu differenzieren. Es ist ihm, wie es scheint, gelungen, durch Unterschiede der biologischen Blutreaktion die einzelnen Affenarten nach ihrer Stellung im System und ihrem Verhältnis zum Menschen auseinander zu halten. Auch ergab sich bei der Verwendung eines gegen Vertreter der weißen Menschenrasse gerichteten Immunserums, daß es möglich ist, diese von Angehörigen der mongolischen und malayischen Rasse biologisch zu unterscheiden und gleichzeitig aus den festgestellten Titerwerten auf die Verwandtschaft der einzelnen Rassen untereinander Schlüsse abzuleiten.

Noch in anderer Weise haben Wassermann u. Bruck⁹²) die Methode der Komplementbindung der Diagnostik nutzbar zu machen gesucht, indem sie das Verfahren auf das Gebiet der Infektionskrankheiten übertrugen. Es gelang ihnen zunächst zu zeigen, daß bei der Tuberkulose im Körper erkrankter Individuen Stoffe vorhanden sind, welche in Verbindung mit einem spezifischen Tuberkuloseserum komplementbindend wirken, und daß in anderen Fällen, oder unter Umständen auch gleichzeitig, Substanzen nach-

gewiesen werden können, welche umgekehrt durch Zusatz von Tuberkulin komplementbindende Fähigkeiten erwerben. Sie erblicken hierin den Beweis, daß sich mit Hilfe der Komplementbindungsmethode in dem Organismus sowohl Antigen (Tuberkulin, Tuberkulosegift), als auch der spezifische Antikörper (Antituberkulin) auffinden läßt, und knüpfen daran zugleich weitere Schlußfolgerungen über das Wesen des pathologischen Prozesses und speziell der Tuberkulinreaktion bei Tuberkulösen. Bruck⁹³⁾ glaubt sogar, auf Grund eines genauer analysierten Falles, mit Hilfe der spezifischen Komplementbindung Einblick in die Reaktionsvorgänge innerhalb des infizierten Organismus gewinnen zu können, und will in dem Auftreten oder Verschwinden der spezifisch komplementbindenden Antistoffe einen Hinweis auf die größere oder geringere Widerstandsfähigkeit des Organismus sehen. In ähnlicher Weise wurde dann die Methode von Wassermann auf die Untersuchung solcher Krankheiten ausgedehnt, deren Infektionserreger uns bisher noch nicht sicher bekannt bzw. nicht züchtbar sind. So haben Wassermann, Neisser u. Bruck⁹⁴⁾ eine Serodiagnostik der Syphilis empfohlen. Die Voraussetzung, von der Wassermann ausging, daß man auch mit einem unbekannten Antigen und Antikörper komplementbindende Wirkungen erhalten müsse, wofern man nur geeignete Gewebe und Organe bzw. Sera zur Anstellung der Reaktion verwende, schien in der Tat zuzutreffen. Es gelang ihm und seinen Mitarbeitern zu zeigen, daß in Extrakten aus Primäraffekten und Condylomen, syphilitischen Placenten und Organen hereditär-syphilitischer Kinder, sowie auch in Organ- und Knochenmark-extrakten syphilitischer Affen spezifisches Luesantigen, anderseits in dem Serum von Affen, die mit syphilitischem Material behandelt werden, zu einem gewissen Zeitpunkt spezifische Immunstoffe nachweisbar sind; zahlreiche Kontrollversuche schlossen eine andersartige Deutung der durch Komplementbindung gewonnenen Resultate aus. Die Verwertung dieser Methode für die Serodiagnostik der Syphilis des Menschen war daher nur eine weitere Konsequenz. Unter Benutzung von Extrakten syphilitischen Materials, im besonderen der Leber hereditär-syphilitischer Föten als Antigen haben die genannten Autoren in dem Körper von Personen, die sich in verschiedenen Stadien der Krankheit befanden, spezifisch syphilitische Antistoffe nachweisen können. Der gleiche positive Ausfall der Reaktion wurde dann weiterhin durch Wassermann u. Plaut⁹⁵⁾, sowie Morgenroth u. Stertz^{95a)}, Neisser⁹⁶⁾ und Schütze⁹⁷⁾ in der Lumbalflüssigkeit einer größeren Anzahl von Paralytikern und Tabikern erhalten. Ebenso gelang es Bab⁹⁸⁾, mit Hilfe dieser Methode in der Milch syphilitischer Frauen die Anwesenheit spezifischer Substanzen nachzuweisen.

Bezüglich der Serodiagnostik der Syphilis sind die Angaben von Wassermann und seinen Mitarbeitern nach ihrem tatsächlichen Inhalt ganz allgemein bestätigt worden (Landsteiner⁹⁹⁾, Levaditi¹⁰⁰⁾, Meier¹⁰¹⁾ u. v. a.). Freilich ist die Methodik eine ziemlich komplizierte und erfordert die Berücksichtigung und Ausschaltung einer so großen Zahl von Fehlerquellen, daß sie einstweilen nur in der Hand des Geübtesten einigermaßen zuverlässige Resultate ergibt. Unter diesen Einschränkungen aber scheint sie in der Tat eine wertvolle Bereicherung unserer diagnostischen Methoden darzustellen und eine eingehende Nachprüfung und Nutzenanwendung für die Praxis zu verdienen.

Nur über die Deutung der Reaktion und ihre theoretischen Grundlagen gingen zunächst die Ansichten weit auseinander. Die ganze Frage ist auch

heute noch nicht genügend geklärt, wohl aber hat die Entwicklung der Dinge Anhaltspunkte dafür erbracht, daß möglicherweise der Zusammenhang ein ganz anderer ist, als Wassermann ursprünglich angenommen hatte. Von verschiedenen Seiten wurde nämlich festgestellt, daß schon die Extrakte normaler Organe, besonders Leberextrakt, mit syphilitischem Serum die spezifische Reaktion geben und ohne weiteres als Antigen für die Komplementfixationsprobe bei Lues angewendet werden können (Levaditi und Marie¹⁰⁰), Müller, Landsteiner und Pötzl^{101a}), Weil¹⁰²), Michaelis¹⁰³), Fleischmann¹⁰⁴)). Daraus durfte wohl geschlossen werden, daß die eigentlich wirksame Substanz einen Bestandteil normaler Gewebe darstellt und nicht erst unter dem Einfluß der syphilitischen Infektion im Körper neu gebildet wird. Im Einklang hiermit steht der interessante und wichtige Befund Fornets¹⁰⁵), der später auch von anderer Seite erhoben werden konnte, daß bei Berührung syphilitischen Serums mit normalem Leberextrakt eine Präzipitation zu beobachten, eine biologische Reaktion also direkt makroskopisch nachweisbar ist (Michaelis¹⁰⁶), Citron¹⁰⁷)). Der nächste bedeutsame Fortschritt ist daher durch Experimente von Landsteiner¹⁰⁸) und Porges¹⁰⁹) charakterisiert, die beide zeigten, daß der als Antigen wirkende Stoff den Organen mittels Alkohol entzogen werden kann, und daß diese alkoholischen Lösungen sich gleichfalls für Komplementbindungsversuche gut eignen. Die weiteren Untersuchungen von Porges lieferten alsdann den Beweis, daß das Lecithin mit syphilitischen Antistoffen das Phänomen der Komplementbindung hervorruft, und zwar anscheinend ganz in der nämlichen, nur vielleicht quantitativ schwächeren Weise wie normale Organextrakte. Woher dies kommt, und ob überhaupt die Reaktion mit derjenigen der Organextrakte vollkommen identisch ist, ob man also das Lecithin tatsächlich einfach als das „Syphilisantigen“ ansprechen darf, bildet noch den Gegenstand experimenteller Prüfung. Möglich ist es, daß bei der syphilitischen Infektion in bestimmten Organen (Leber) größere Mengen von Lecithin frei werden. Jedenfalls aber bleibt die spezifische Reaktion, welche das Lecithin gerade mit dem Syphilisserum gibt, zunächst noch unaufgeklärt, zumal die Existenz eines Antilecithins in derartigem Serum nicht sehr wahrscheinlich ist (Wassermann¹¹⁰)). Nach ergänzenden Beobachtungen von Levaditi¹¹¹) wirken außer dem Lecithin übrigens auch tauro- und glykocholsaure Salze in Verbindung mit syphilitischem Serum komplementablenkend. Endlich sei in diesem Zusammenhange auf die neuere Feststellung Landsteiners¹¹²) verwiesen, daß die Komplementfixation bei Protozoenaffektionen gleichfalls eine Serodiagnostik gestattet. Das Serum von Kaninchen, die mit Trypanosomen (*Tryp. equiperdum*) infiziert worden waren, lieferte mit dem Extrakt von Meerschweinchenleber eine positive Reaktion, wogegen normales Kaninchenserum ohne jede Wirkung blieb.

Nicht ganz so befriedigend und aussichtsvoll sind die Ergebnisse, welche bei anderen Infektionskrankheiten erzielt worden sind. So sind die Wassermannschen Beobachtungen bei der Tuberkulose sowohl nach ihrem experimentellen Teil, wie ganz besonders nach ihrer theoretischen Deutung und den daraus gezogenen Schlußfolgerungen trotz einzelner bestätigender Beobachtungen (Lüdke^{112a})) von verschiedenen Seiten bekämpft worden (Weil u. Nakayama¹¹³), Morgenroth u. Rabinowitsch¹¹⁴)). Ebenso lehren die Erfahrungen bei einer Reihe weiterer Infektionen, daß das Verfahren nicht immer mit der für praktische Zwecke wünschenswerten Schärfe

arbeitet, wenn auch eine spezifische Komplementbindung durch das Zusammenwirken von Antigen und Antikörper meist nachgewiesen werden kann. Dabei mag die im einzelnen Falle geübte Technik von Einfluß auf das Versuchsergebnis sein, insofern als Wassermann und seine Mitarbeiter ausschließlich mit Bakterienextrakten, also gelösten Bakterien-substanzen arbeiteten, andere Forscher hingegen vielfach Bakterien-suspensionen benutzten; doch verdient andererseits darauf hingewiesen zu werden, daß Bordet und Gengou gerade bei ihren ersten, grundlegenden Untersuchungen über Komplementfixation Emulsionen von Vollbakterien zum Nachweis spezifischer Ambozeptoren im Typhus-, Pest-, Schweinerotlauf-, Milzbrand-, Proteusserum mit Vorteil verwendeten. Müller u. Oppenheim¹¹⁵⁾, sowie Bruck¹¹⁶⁾ haben bei der Gonorrhoe, Jobling¹¹⁷⁾ bei Lepra und gegenüber dem Vaccine- bzw. Variola-Virus die Existenz spezifischer Stoffe in den Körperflüssigkeiten aufgedeckt, und ebenso geben Kolle u. Wassermann¹¹⁸⁾, sowie Cohen¹¹⁹⁾ für Meningokokken, Leuchs¹²⁰⁾ für Typhus- und Paratyphusbacillen, Hirschfeld¹²¹⁾ und Posner¹²²⁾ für die klinische Typhusdiagnose an, daß das Verfahren der Komplementbindung zum Nachweis von spezifischem Bakterieneiweiß oder auch von antibakteriellen Immunstoffen eines spezifischen Serums geeignet sei. Doch stehen diesen Mitteilungen auch weniger günstige Resultate gegenüber. So lehnt Moreschi¹²³⁾ für Typhusbakterien und Typhussera die Methode ab, Sobernheim¹²⁴⁾ fand sie zur Differenzierung der verschiedenen Arten von Tuberkulosekulturen und säurefesten Bakterien, Haendel¹²⁵⁾ zur spezifischen Diagnostik bei Cholera und Typhus ungeeignet; Ballner u. Reibmayr¹²⁶⁾ zeigten, daß eine sichere Erkennung und Differenzierung der verschiedenen Arten von Kapselbacillen nicht möglich sei; nach den Untersuchungen von Schütze¹²⁷⁾ gibt die Komplementbindung bei der Unterscheidung der Choleravibrien von choleraähnlichen Arten weit unzuverlässigere Resultate als die Agglutinationsprüfung und kann auch zur Differenzierung verschiedener Hefearten nicht herangezogen werden. Zum Nachweis spezifischer Stoffe für Hundswut und Vaccine können Heller u. Tomarkin¹²⁸⁾ das Verfahren der Komplementfixation nicht empfehlen.

6. Spezifische Überempfindlichkeit. Die beschleunigte und verstärkte Reaktion, mit der erkrankte Individuen eine erneute Einverleibung des Infektionsstoffes zu beantworten pflegen, gestattet in vielen Fällen eine diagnostische Verwertung. Das Phänomen der spezifischen Überempfindlichkeit ist in diesem Sinne vornehmlich in der Form der Tuberkulinreaktion bekannt, kann aber auch sonst zur Erkennung gewisser Infektionskrankheiten herangezogen werden. Bei der Tuberkulose hatte sich gezeigt, daß infizierte Individuen auf die Injektion geringer Mengen des spezifischen Giftes der Tuberkelbacillen, des Tuberkulins, die für normale Individuen anscheinend indifferent sind, mit mehr oder minder starken Lokal- und Allgemeiner-scheinungen reagieren. Es war daher der Rückschluß gestattet, daß eine derartige Reaktion eine tuberkulöse Infektion des Organismus anzeigt (R. Koch). Sowohl in der menschlichen, wie namentlich in der Tierpathologie, zur Erkennung der Menschentuberkulose, wie der Perlsucht der Rinder, stellt die Tuberkulinprobe ein äußerst wichtiges diagnostisches Hilfsmittel dar. Der Tuberkulinreaktion ist die in der Veterinärpraxis mit Erfolg verwendete Malleinreaktion, zur Erkennung rotzkranker Tiere, als eine gleichartige Erscheinung spezifischer Überempfindlichkeit an die Seite zu stellen. Trotz mancher Einwände kann nicht bezweifelt werden, daß die Reaktion

streng spezifischen Charakter trägt, wofern man nur wie bei allen Infektions- bzw. Immunitätserscheinungen die quantitativen Verhältnisse genau im Auge behält. Größere Tuberkulinmengen können begreiflicherweise bei allen, auch nicht an Tuberkulose erkrankten Individuen Vergiftungserscheinungen hervorrufen. Die spezifische Wirkung des Tuberkulins verrät sich eben darin, daß für kleinste, an sich unschädliche Dosen nur der tuberkulös infizierte Organismus ein empfindliches Reagens darstellt.

Eine besondere Form ist der Tuberkulinprobe neuerdings durch v. Pirquet¹²⁹⁾ gegeben worden, der vorschlägt, einen Tropfen Tuberkulin der zu untersuchenden Person einfach auf eine leicht lädierte Hautstelle zu bringen. Schon diese Art rein kutaner Impfung soll nach v. Pirquet genügen, um bei Tuberkulösen das Phänomen spezifischer Überempfindlichkeit zu demonstrieren und an der Applikationsstelle sehr rasch eine Quaddel zur Ausbildung gelangen zu lassen. Es besteht hier eine gewisse Analogie zu der Überempfindlichkeit, die bei den Pocken vaccinierte Menschen gegenüber einer wiederholten Impfung zeigen; während nämlich bei der ersten Impfung eine Lokalreaktion gewöhnlich nicht vor dem zweiten oder dritten Tage bemerkbar ist, zeigt sich bei der Revaccination schon sehr bald nach der Impfung eine entzündliche Rötung an der Impfstelle. Die kutane Tuberkulinprobe scheint bei bequemerer und einfacherer Technik vor der gewöhnlichen Tuberkulinimpfung den Vorzug zu besitzen, daß Allgemeinreaktionen fast ganz vermieden werden können. Die Zuverlässigkeit der Methode bei menschlicher Tuberkulose wird gerühmt (Wolff-Eisner¹³⁰⁾), wogegen Arloing¹³¹⁾ bei künstlich infizierten Tieren mit verschiedenen Tuberkulinen weniger sichere Resultate erhielt. Unter dem Namen der „Konjunktivalreaktion“ hat endlich Wolff-Eisner¹³²⁾ eine Art der Tuberkulinanwendung empfohlen, die darin besteht, daß einige Tropfen einer verdünnten Tuberkulinlösung in das Auge geträufelt werden. Man beobachtet bei tuberkulösen Individuen im Anschluß an diesen Eingriff eine Lokalreaktion, in Form einer Conjunctivitis, sowie leichtere Allgemeinerscheinungen. Das Verfahren ist von Calmette¹³³⁾ dann weiter studiert, von einer großen Zahl von Autoren (Eppenstein¹³⁴⁾, Citron¹³⁵⁾, Schenck und Seiffert¹³⁶⁾, Franke¹³⁷⁾ u. v. a.) an einem reichen Krankenmaterial geprüft worden und darf nach den zurzeit vorliegenden Berichten als diagnostisch brauchbare Methode bei Tuberkulose angesprochen werden. Bei anderen Krankheiten ist die Konjunktivalreaktion (meist „Ophthalmoreaktion“ genannt) gleichfalls versucht und speziell bei dem Typhus zuerst von Chantemesse¹³⁸⁾ angewendet worden. Indessen hat sie sich hier weniger bewährt; der Reaktion, welche der Einträufelung von Typhusgiftlösung folgt, fehlt nach Kraus, Lusenberger und Ruß¹³⁹⁾ der streng spezifische Charakter und damit die diagnostische Zuverlässigkeit. Auch die bei Heufieberkranken nach Pollantineinträufelung sich entwickelnde Conjunctivitis ist wohl unter dem Gesichtspunkte einer auf spezifischer Überempfindlichkeit beruhenden Ophthalmoreaktion zu betrachten.

Literatur.

- 1) Kollé, Klin. Jahrbuch. 1903.
— u. Gotschlich, Zeitschr. f. Hygiene. 1903. XLIV.
- 2) Bruns u. Kayser, Zeitschr. f. Hygiene. 1903. XLIII.
- 3) Lipschütz, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1904. XXXV.
- 4) Porcile, Zeitschr. f. Hygiene. 1905. L.

- 5) **Kutscher u. Meinicke**, Ebendaselbst. 1906. **LII**.
- 6) **Töpfer u. Jaffé**, Ebendaselbst.
- 7) **Kolle u. Otto**, Ebendaselbst. 1902. **XLI**.
- 8) **Neufeld**, Ebendaselbst. 1902. **XL**.
- 9) **Kindborg**, Ebendaselbst. 1905. **LI**.
- 10) **Kolle u. Wassermann**, Deutsche med. Wochenschr. 1906.
- 11) **Kutscher**, Ebendaselbst u. **Kolle-Wassermann**, 1. Ergänzungsbd. 1907.
- 11a) **Vannod**, Deutsche med. Wochenschr. 1906.
- 12) **Kolle u. Otto**, Zeitschr. f. Hygiene. 1902. **XL**.
— **Hetsch u. Otto**, Ebendaselbst. 1904. **XLVIII**.
- 13) **Sobernheim**, Zentralbl. f. Bakt., Ref. (Beiheft). 1906. **XXXVIII**.
- 14) **Gruber**, Münchener med. Wochenschr. 1897. Nr. 27.
- 15) **Grünbaum**, Lancet. 1896 u. Münchener med. Wochenschr. 1897.
- 16) **Widal**, Semaine méd. 1896.
- 17) **Castellani**, La settimana med. 1899.
- 18) **Kutscher**, Kolle-Wassermann, 1. Ergänzungsbd. 1907.
- 19) **Koch**, Deutsche med. Wochenschr. 1901.
- 20) **Romberg**, Ebendaselbst.
- 21) **Landsteiner u. Richter**, Zeitschr. f. Medizinalbeamte. 1902.
- 22) **Schenk**, Münchener med. Wochenschr. 1905. Nr. 34.
- 23) **Martin**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. **XXXIX**.
- 24) **Marx u. Ehrnrooth**, Münchener med. Wochenschr. 1904. Nr. 7 u. 16.
- 25) **Uhlenhuth**, Wiener med. Wochenschr. 1904.
- 26) **Pfeiffer**, Deutsche med. Wochenschr. 1894.
- 27) **Pfeiffer u. Issaeff**, Zeitschr. f. Hygiene. 1894. **XVII**.
- 28) **Meinicke, Jaffé u. Flemming**, Ebendaselbst. 1906. **LII**.
- 29) **Stern u. Korte**, Berl. klin. Wochenschr. 1904.
Korte u. Steinberg, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1905. **LXXXII**.
- 30) **Ulrichs**, Hyg. Rundschau. 1906.
- 31) **Wright u. Douglas**, Proc. Royal Soc. 1904. **LXXII**.
- 32) **Uhlenhuth**, Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 6, 17 u. 30.
- 33) **Wassermann u. Schütze**, Berl. klin. Wochenschr. 1901.
- 34) **Stern**, Deutsche med. Wochenschr. 1901.
- 35) **Nuttall**, Brit. med. Journ. 1901.
- 36) **Grünbaum**, Lancet. 1902.
- 37) **Friedenthal**, Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 572 u. 901.
- 38) **Uhlenhuth**, Das biolog. Verfahren z. Erkennung u. Unterscheidung v. Menschen- und Tierblut usw. Jena. Fischer 1905.
- 39) **Linossier u. Lemoine**, Semaine méd. 1902.
- 40) **Kister u. Wolff**, Zeitschr. f. Medizinalbeamte. 1902 u. Zeitschr. f. Hygiene. 1902. **XLI**.
- 41) **Halban u. Landsteiner**, Münchener med. Wochenschr. 1902.
- 42) **Strube**, Deutsche med. Wochenschr. 1902.
- 43) **Uhlenhuth**, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 42.
- 44) **Weichardt**, Hygien. Rundschau. 1903.
- 45) **Tchistovitch**, Annal. Pasteur. 1899.
- 46) **Bordet**, Ebendaselbst.
- 47) **Leclainche u. Vallée**, Semaine méd. 1901.
- 48) **Mertens**, Deutsche med. Wochenschr. 1901.
- 49) **Dieudonné**, Münchener med. Wochenschr. 1901.
- 50) **Schütze**, Zeitschr. f. Hyg. 1901. **XXXVIII** u. Deutsche med. Wochenschr. 1902.
- 51) **v. Dungern**, Die Antikörper. Jena 1903. S. 30/31 u. S. 55, und Münchener med. Wochenschr. 1899 u. 1900.
- 52) **Morgenroth**, Münchener med. Wochenschr. 1902.
- 53) **P. Müller**, Münchener med. Wochenschr. 1902.
- 54) **Schattenfroh**, Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 31.
- 55) **Uhlenhuth**, Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 30 u. 45.
— Ebendaselbst 1905. Nr. 6 und Mediz. Klinik 1907. Beiheft 9.
- 56) **Jess**, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1902. Nr. 46 u. 1903. Nr. 5 u. 23.
- 57) **Piorkowski**, Zentralbl. f. Bakt., Ref. 1902. **XXXI**.

- 58) **Nötel**, Zeitschr. f. Hygiene. 1902. **XXXIX**.
- 59) **Miessner** u. **Herbst**, Archiv f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilkde. 1902. **XXVIII**.
- 60) **Schütze**, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. **XXXVIII**.
- 61) **v. Hansemann** u. **Meyer**, Münchener med. Wochenschr. 1904. Nr. 15.
- 62) **Schmidt**, zit. nach **Uhlenhuth**^{55a}).
- 63) **Schütze**, Zeitschr. f. Hygiene. 1904. **XLVII**.
- 64) **Jacoby**, Beitr. z. chem. u. physiolog. Pathologie. 1901.
- 65) **Kowarski**, Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 442.
- 66) **Schütze**, Deutsche med. Wochenschr. 1902. S. 804. Vergl. auch Nr. 60).
- 67) **Magnus** u. **Friedenthal**, Ber. d. deutschen botan. Gesellsch. 1905. **XXIV**. Heft 10.
S. 601 u. 1907. **XXV**. Heft 5, S. 242 u. Heft 6, S. 337.
- 68) **Klein**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1905. **XXXIX**.
- 69) **Obermayer** u. **Pick**, Wiener klin. Rundschau. 1902.
- 70) **Landsteiner** u. **Calvo**, Zentralbl. f. Bakt., Orig. 1902. **XXXI**.
- 71) **Unger**, Berl. klin. Wochenschr. 1902.
- 72) **Ascoli**, Münchener med. Wochenschr. 1902. Nr. 34.
- 73) **Uhlenhuth**, Festschrift für Robert Koch. 1903 u. Deutsche med. Wochenschr. 1906.
Nr. 31.
- 74) **Weichardt**, Hygien. Rundschau. 1903.
- 75) **Bermbach**, Pflügers Archiv. 1905. **CVII**.
- 76) **Liepmann**, Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 5 u. 22.
- 77) **Freund**, Naturforscherversammlg. Breslau 1904. Ref. Deutsche med. Wochenschr.
1904. S. 1632.
- 78) **Kawasoye**, Inaug.-Dissertation. Erlangen 1904.
- 79) **Neisser** u. **Sachs**, Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 44 u. 1906. Nr. 3.
- 80) **Uhlenhuth**, Zentralbl. f. Bakt., Ref. Beiheft. 1906. **XXXVIII**.
- 81) **Friedberger**, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 15.
- 82) **Rickmann**, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene. 1907. Nr. 6.
- 83) **Bauer**, Arbeiten a. d. kgl. Institut für experiment. Therapie zu Frankfurt a. M.,
H. 3. Jena, Fischer 1907.
- 84) **Sachs** u. **Bauer**, Ebendasselbst.
- 85) **Wassermann** u. **Citron**, Zeitschr. f. experiment. Pathol. u. Therapie. 1907.
Citron, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 29. Vgl. auch: **Wassermann**,
Ebendasselbst. 1903. Nr. 1.
- 86) **Langstein**, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Vereinsbericht. Nr. 30.
- 87) **Fuld**, Ebendasselbst.
- 88) **Bruck**, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 47.
- 89) **Schütze**, Ebendasselbst. Nr. 26.
- 90) **Westenhöffer**, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 19.
- 91) **Bruck**, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 25.
- 92) **Wassermann** u. **Bruck**, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 12.
- 93) **Bruck**, Ebendasselbst. Nr. 24.
- 94) **Wassermann**, **Neisser** u. **Bruck**, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 19.
— — — u. **Schucht**, Zeitschr. f. Hygiene. 1905. **LV**.
— Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 1.
- 95) **Wassermann** u. **Plaut**, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 44.
- 95a) **Morgenroth** u. **Stertz**, Virchows Archiv. **CLXXXVIII**.
- 96) **Neisser**, **Bruck** u. **Schucht**, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 48.
- 97) **Schütze**, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 5.
- 98) **Bab**, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 30. S. 1233.
- 99) **Landsteiner**, Bericht für den internat. Hygienekongreß. Berlin 1907.
- 100) **Levaditi** u. **Marie**, Annal. Pasteur. 1907 u. Compt. rend. soc. biol. 1907.
- 101) **Meier**, Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 51.
- 101a) **Müller**, **Landsteiner** u. **Pötzl**, Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 17.
- 102) **Weil**, Ebendasselbst. Nr. 18.
— u. **Braun**, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 49.
- 103) **Michaelis**, Ebendasselbst. Nr. 35.
- 104) **Fleischmann**, Journ. of the Americ. Med. Associat. 1907.
- 105) **Fornet** u. **Schereschewsky**, Münchener med. Wochenschr. 1907. Nr. 30.
— — **Eisenzimmer** u. **Rosenfeld**, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 41.

- 106) Michaelis, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 46.
- 107) Citron, Ebendasselbst. S. 1492.
- 108) Landsteiner, Müller u. Pötzl, Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 50.
- 109) Porges, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 51. S. 1655. Vgl. auch Wassermann¹¹⁰⁾.
- 110) Wassermann, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 50 u. 51.
- 111) Levaditi u. Yamanouchi, Compt. rend. soc. biol. 1907. LXIII.
- 112) Landsteiner, Müller u. Pötzl, Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 46.
- 112a) Lüdke, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. 1907. VII.
- 113) Weil u. Nakayama, Münchener med. Wochenschr. 1906. S. 1001.
- 114) Morgenroth u. Rabinowitsch, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 18.
- 115) Müller u. Oppenheim, Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 29.
- 116) Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 34.
- 117) Jobling, Journ. of experim. med. 1906. VIII.
- 118) Kolle u. Wassermann, Deutsche med. Wochenschr. 1906.
- 119) Cohen, zitiert nach Wassermann, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 1.
- 120) Leuchs, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 3 u. 4.
- 121) Hirschfeld, Zeitschr. f. klin. Med. 1907. LXI.
- 122) Posner, Münchener med. Wochenschr. 1907. Nr. 26.
- 123) Moreschi, Berl. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 38.
- 124) Sobernheim, Zentralbl. f. Bakt., Ref. Beiheft. 1905. XXXVIII.
- 125) Haendel, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 49.
- Neufeld u. Haendel, Arbeiten aus dem Kais. Ges. Amt. 1907. XXVI.
- 126) Ballner u. Reibmayr, Münchener med. Wochenschr. 1907.
- 127) Schütze, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 25.
- 128) Heller u. Tomarkin, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 20.
- 129) v. Pirquet, Berl. klin. Wochenschr. 1907 u. Wiener klin. Wochenschr. 1907.
- 130) Wolff-Eisner, Berl. klin. Wochenschr., Sitzungsber. Nr. 22. 1907.
- 131) Arloing, Compt. rend. soc. biol. 1907. LXIII.
- 132) Wolff-Eisner, l. c.¹³⁰⁾ und Münchener med. Wochenschr. 1908. Nr. 2.
- 133) Calmette, Compt. rend. de l'Acad. Nr. 24 (Juni). 1907.
- 134) Eppenstein, Mediz. Klinik. 1907. Nr. 36.
- 135) Citron, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 33. S. 1052.
- 136) Schenck u. Seiffert, Münchener med. Wochenschr. 1907. Nr. 46.
- 137) Franke, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 48.
- 138) Chantemesse, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 39.
- 139) Kraus, Lusenberger u. Russ, Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 45.

Sachregister.

- Abhärtung gegen Erkältung 136.
Abiogenese 8. 290.
Abkühlung, Blutdruck bei 125.
— Herzaktion bei 125.
— Herzrhythmus bei 124.
— Respiration bei 125.
— der Haut 131. 132.
Abschwächung künstliche, der Bakterien 310.
Abtötung von Bakterien durch Licht 150.
Acetylsynthesen 229.
Acria, Giftwirkung der 218.
Adrenalin, Zusammensetzung und Wirkung des 267.
Aerobe Bakterien 298.
Affinität, spezifische, der Gifte 200.
Agglutinine 517.
— Auftreten derselben im Blute 520.
— chemische Natur 521.
Agglutinable Substanz 524.
Agglutination 517. 559.
— Bedeutung für die Immunität 528.
— Ursache derselben 526.
Agglutinationstiter 530.
Agglutinierende Sera, Herstellung 529.
Agglutinoide 521.
Agressine 317. 451. 512.
Aktinomykose 327. 328.
Aktive Immunität 449.
— Immunisierung 450.
— Vorgänge 16.
Aktivierung des Immunserums 490.
Albuminurie durch Gifte 275.
— nach Erkältung 132.
Alexine 418. 420.
— Herkunft von Leukocyten 426.
— Vorkommen im lebenden Blut 423.
— Zerstörung durch Hitze 421.
Alexocyten 426.
Alkaloide 207.
Alkaloide, Antagonismus der 273.
— optische Aktivität und Inaktivität der 208.
— Oxydation der 228.
— Spaltung von 236.
— Leichen- 212.
Alkohole, Oxydation der 227.
Alkylsynthesen 234.
Allgemeine Krankheiten 4.
— Wirkung der Kälte 119.
Alter, Disposition 399.
— Disposition des höheren 405.
Ambozeptor 491.
Ammoniak, lokale Giftwirkung des 218.
Ammoniämie 214.
Ammoniumbasen, Nervenendwirkung der 261.
Amöbendysenterie 355.
Anaerobe Bakterien 299.
Analgesie 252. 256.
Anämie, Bergmanns- 355.
— Bothriocephalen- 353.
— Ziegelbrenner- 355.
Anaphylaxie 538.
Anilinfarben zur Darstellung der Mikroorganismen 293.
Ankylostoma duodenale, giftige Wirkung 355.
— Eindringen in die Haut 344.
— Wanderung 348.
Anopheles 332. 335. 345.
Ansteckende Krankheiten, Entstehung 290.
— — Geschichte 290.
Ansteckungskrankheiten 14.
Antagonismus der Gifte 272.
Antiambozeptoren 546.
Antibakterielle Immunstoffe 487.
Antifermente 537.
Antigene 533.
Antiimmunkörper 541.

Antikomplemente 542.
 Antikörper 446.
 Antileukocidin 321.
 Antipyretica, Einfluß von, auf den Stickstoffumsatz 280.
 Antitoxinbildung 314. 466.
 Antitoxine 446. 465. 536.
 — Wirkungsweise 458.
 Antitoxinverbindung, Toxin- 470.
 Argyrie 237.
 Aromatische Stoffe, Oxydation 228.
 Arsenik, Gewöhnung an 204.
 — Vergiftung, Stoffwechsel bei 280.
 Arthus' Phänomen 538.
 Artimmunität 438.
 Ascaris, Verschuß der Gallengänge durch 352
 — lumbricoides 343.
 — — mechanische Wirkung 351.
 Aspergillus flavus 329.
 — fumigatus 329.
 — niger 329.
 Asphyktica 258.
 Asphyktischer Hitzschlag 95.
 Atavismus 380.
 Ätherische Öle 209.
 Ätherschwefelsäuren 231.
 Atmung bei Hyperthermie 87.
 — Einfluß der Verminderung des Luftdrucks auf die 192.
 — mechanische Behinderung 43.
 Atmungsorgane, Giftresorption durch die 221.
 Atmungszentren, Lähmung der, durch Narkose 252. 257.
 Atrophie, Druck- — der Knochen 40.
 Ätzungen 215.
 Auge, Nervenendwirkung am 263.
 — Wirkung von Röntgenstrahlen auf das 178.
 Äußere Ursachen 12.
 Autointoxikation 213.
 — bei Hitzschlag 104.
 Autolysine 534.
 Automatie des Herzmuskels 269.
 Autonomie der Zellen 10.

Baktericide Fähigkeit des Blutes 419.

— Substanzen 317.
 Bakterien, künstliche Abschwächung 310.
 — Abtötung durch Licht 150.
 — aerobe 298.
 — anaerobe 299.
 — Eindringen in die Atmungswege 302.

Bakterien, Eindringen in die Schleimhäute 301.
 — — von der äußeren Haut 300.
 — Einfluß der Wärme auf die Vermehrung 297.
 — Entoplasma 295.
 — Geißelfäden 295.
 — Involutionsformen 297.
 — Kapsel 295.
 — sporogene Körnchen 294.
 — Morphologie und Biologie 293.
 — pathogene 299.
 — Phagocytose der, durch Leukocyten 430.
 — Sporenbildung 296.
 — System 292.
 — Übertragung durch Insekten 301.
 — — — Milch 304.
 — — Speisen und Getränke 304.
 — — von anderen Menschen 303.
 — Ubiquität 303.
 — Vermehrung 296.
 — Verstärkung 311.
 — Vielförmigkeit 294.
 — wechselnde Virulenz 309.
 — Giftwirkung 313.
 — Wirkung der Lichtstrahlen auf 149.
 — — von Röntgen- und Radiumstrahlen auf 171.
 — — der elektrischen Ströme auf 186.
 — — -proteine 317.
 Bakteriolyse 561.
 Bakteriolsine 489.
 Bakteriolytische Immunsera, Herstellung und Anwendung 502.
 Bakteriolytischer Titer 503.
 Bakteriotope Immunsera, Bewertung und Anwendung 515.
 Bakteriotropine 506. 509.
 Balantidium coli 356.
 Ballonfahrten 194.
 Bathmotrope Wirkung der Herzgifte 268.
 Belastungsdeformitäten 42.
 Belebte Krankheitsursachen 290.
 Bergkrankheit 194.
 Bergmannsanämie 355.
 Beschälseuche (s. a. Dourine) 336.
 Bilharziosis 357.
 Biologie der Bakterien 293.
 — — tierischen Parasiten 343.
 Bioplastische Energie 17.
 Blasenwürmer, Giftwirkung 354.
 Blastomyceten 329.
 Blausäurevergiftung 278.

Blauviolette Strahlung, Wirkung der, auf die Haut 155.
 Bleikolik 266.
 Blitzschlag, Tod durch 178.
 — Verletzungen der Haut bei 185.
 Blut, Giftauswanderung aus dem 224.
 — Giftverteilung durch das 224.
 — Giftwirkungen auf das 242.
 — Photoaktivität 156.
 Blutbildende Organe, Wirkung der Röntgenstrahlen auf 176.
 Blutdruck bei Abkühlung 125.
 — — Verbrennung 72.
 — Abhängigkeit der Diurese vom 274.
 Bluterkrankheit (s. a. Hämophilie) 13. 379.
 Blutfarbstoff, Veränderung durch Gifte 245.
 Blutgase bei Verbrennung 70.
 — Verhalten bei Luftdruckschwankungen 193.
 Blutgefäße, Wirkung der Gifte auf 266.
 Blutgerinnung, Wirkung von Giften auf 242.
 Blutgifte, Hämoglobinurie durch 244.
 Blutkörperchen, Einwirkung von Lichtstrahlen 161.
 — Vermehrung bei Verminderung des Luftdruckes 191.
 — des Frosches bei Erhitzung 56.
 — rote, lipoid Substanz 55.
 — — Lösung durch Gefrieren 113.
 — — Schmelzpunkt 55.
 — — Wirkung von Giften auf 242.
 — — — der Kälte auf 112.
 Blutplättchenbildung 55.
 Blutplättchenthromben 70.
 Blutstrom, Beschleunigung durch Diuretica 274.
 Blutung 26.
 Blutveränderung bei Hitzschlag 99. 103.
 — — Hyperthermie 85. 122.
 — — Verbrennung 65.
 Bodentheorie, Pettenkofersche 306.
 Bothriocephalus anämie 353.
 Bothriocephalus latus 343. 350.
 Bouchards Vererbungstheorie 375.
 Botulin 213.
 Bromide, Verhalten im Stoffwechsel 281.
 Brown-Séquards Vererbungsversuche 385.
 Buchweizenexanthem des Rindviehes 156. 159.

Caissonarbeiter, Todesfälle 194.
 Caissonkrankheit, 193.

Krehl-Marchand, Handbuch der allg. Pathologie. Bd. I.

Callus luxurians 30.
 Carcinom, Wirkung von Röntgenstrahlen auf 175.
 — der Seemannshaut 159.
 Causa essentialis 12.
 Causa occasionalis 13.
 Cellular-Pathologie 9.
 Cephalopoden, Verhalten der Chromatophoren bei Belichtung 157.
 Chemische Korrelationen 11.
 — Krankheitsursachen 198.
 — Nekrose 215.
 — Wärmeregulierung 120.
 Chemotaxis 321.
 Chloroform, Scheintod durch 253.
 Chloroformnarkose, Verfettungen bei 280.
 — Wirkung der, auf das Herz 269.
 Chlorose, tropische 355.
 Cholämie 214.
 Chronotrope Wirkung der Herzgifte 268.
 Chylurie, tropische, und Hämaturie 348.
 Cladotricheen 327.
 Cocainvergiftungen 256.
 Coccidium oviforme, Gallengangswucherungen durch 356.
 Coenurus cerebralis 347.
 Coffein, diuretische Wirkung des 274.
 Collapsus 24.
 Commotio 22.
 Commotio cerebri 31.
 Compressio 22.
 Contrecoup 31.
 Contusio 22.
 Contusio cerebri 31.
 Cornea, Wirkung des Lichtes auf die 158.
 Curarin 261.
 Cysten, Echinococcus- 346.
 Cysticercus cellulosae 343.
 Cysticercus racemosus 349. 350. 354.
 Cysticerken, Einwanderung 345.
 — Ependym-Wucherungen bei 354.
 — mechanische Wirkung 351.
 — im Gehirn 346.
 Cytologie 2.
 Cytotoxine 532. 535.

Darmbewegungen, Verminderung der, durch Morphin und Opium 266.
 Darwins Pangenesis 370.
 Deformitäten, Belastungs- — 42.
 Degeneration 18.
 — traumatische Gewebs- 32.
 Delhibeule 336.
 Demodex folliculorum 349.

- Dermatitis bullosa ex frigore 117.
 Dermatitis 345.
 Desinfizierende Kraft des Lichtes in leben-
 den Geweben 152.
 Diabetes, Disposition 399.
 — Vererbung 383.
 Digitalingruppe, Herzgifte der 269.
 Dipteren, Parasitismus 345.
 Dislokation 26.
 Disposition 13. 388.
 — des Alters 399.
 — — Kindesalters zu Rachitis 399.
 — — — Skrofulose 400.
 — — — Verdauungskrankheiten 399.
 — des höheren Alters 405.
 — zum Diabetes 399.
 — für Gelbfieber 397.
 — — Infektion 435.
 — Krankheits- 389.
 — zu Krebsbildungen 496.
 — für Lungenphthise 398.
 — der Pubertätszeit 369.
 — — Rassen 396.
 — für Schlafkrankheit 396.
 — zur Tuberkulose 369. 389.
 Distensio 22.
 Distomum felineum 344.
 Distomum lanceolatum 344.
 Diurese, Abhängigkeit der, vom Blutdruck
 274.
 Diuretica, Beschleunigung des Blutstromes
 durch 274.
 Diuretische Wirkung des Coffeins 274.
 Doigt mort 113.
 Dourine (s. a. Beschälseuche) 336.
 Dromotrope Wirkung der Herzgifte 268.
 Druck, Formveränderung durch 41.
 — Gewebswucherung nach 41.
 Druckatrophie der Knochen 40.
 Druckbrand 26.
 Druckwirkung 22.
 — auf die Gewebe 39.
 Drüsen, Giftwirkungen auf 264.
 — ohne Ausführungsgang 11.
 Duodenalgeschwür bei Verbrennung 80.
 Dysenterieamöben 355.
 Dyspnoe in der Narkose 257.

Echinococcus, mechanische Wirkung 351.
 — multilocularis 349.
 Echinococcusblasen, Embolie der Lungen-
 arterien 352.
 — — Cysten 346. 349.
 Eczema solare 62. 159.

 Ehrlichs Seitenkettentheorie 472.
 Eindickung des Blutes bei Hitzschlag 103.
 — — — — Verbrennung 68.
 Einheitlichkeit des Organismus 10.
 Eiterkokken 321.
 Eiweißkörper, Koagulation der, durch
 Hitze 54.
 Ekchymosen des Endokards bei Hitzschlag
 98.
 Elektrische Ströme, Wirkung auf Bakterien
 186.
 — — — — die Haut 186.
 Elektrizität, Fernwirkung der 185.
 — Wirkung der strömenden 185.
 — als Krankheitsursache 184.
 Elektrolyte, Giftwirkung der 205.
 Elephantiasis durch Filarien 353.
 Elimination von Giften 238.
 — — — — durch den Intestinaltractus 239.
 — — — — die Leber 240.
 — — — — Nieren 238.
 Embolie, Fett- 24.
 — Luft- 24.
 — Zell- 25.
 Embryonen, Wirkung der Radiumstrahlen
 auf 180.
 Endarterien 26.
 Endocarditis, experimentelle 35.
 Endokard, Ekchymosen des, bei Hitzschlag
 98.
 Endolysine 443.
 Endotoxine 316. 465.
 Energie, bioplastische 17.
 Entartung, fettige, bei Hyperthermie 89.
 Entgiftung 203.
 — durch Oxydation 226.
 Entgiftungsprozeß, Harnstoffsynthese als
 229.
 Entoplasma der Bakterien 295.
 Entwicklungsmechanik 21.
 Entzündung, reaktive bei Infektion 320.
 — traumatische 28.
 — durch ultraviolette Strahlen 157.
 Eosinophile Zellen bei Parasiten 355.
 Ependymwucherungen durch Cysticerken
 354.
 Epigenesistheorie 367.
 Epithel, Folgen der Durchtrennung 32.
 Epithelcysten, traumatische 37.
 Epitheliale Geschwülste, Wirkung der
 Radiumstrahlen auf 179.
 — Giftresorption 222.
 Erbliche Disposition für Tuberkulose 369.
 Erbllichkeit 13. 366.

Erblichkeit der Farbenblindheit 379.
 — — Hämophilie 379.
 — — Trunksucht 385.
 Erfrierung bei Wirbellosen 108.
 — der Skelettmuskeln 118.
 — innerer Organe 117.
 — Leichenbefunde nach 129.
 — Tod an 128. 129.
 Erfrierungstod beim Menschen 128.
 Erfrierungsversuche an Wirbeltieren 109.
 Erkältung 130.
 — Abhärtung gegen 136.
 — Albuminurie nach 132.
 — Verhalten der Mikroorganismen bei 136.
 — und Infektion bei Tierversuchen 133.
 Erkältungskrankheiten 130.
 Ernährung der Parasiten 349.
 Erreger der Vaccine und Variola 330.
 Erschöpfungstheorie 445.
 Erschütterung 22.
 Erweichung, rote 31.
 Erworbene Immunität 443.
 Erythema solare 154.
 Erythrocyten, Hitzwirkung auf 51.
 Experimentelle Endocarditis 35.
 — Hypothermie 120.
 Exzitationsstadium der Narkose 253.

Farbenblindheit, Erblichkeit 379.
Fasciola hepatica 344.
 — — Verlegung der Gallengänge 352.
 Fäulnisgifte 212.
Favus 328.
Febris recurrens 345.
Febris tropica, perniciosa 334.
 Fermente, Lichtwirkung auf 163.
 Fernwirkung der Elektrizität 185.
 Festsetzung der Parasiten 349.
 Fetteschlag 24.
 Fettige Entartung bei Hyperthermie 89.
 Fettwanderung bei Phosphorvergiftung 279.
 Fieber bei Infektion 319.
 Fieberparasiten bei *Tertiana* 333.
Filaria, Übertragung durch Moskitos 345.
Filaria Bancrofti 348. 352.
 — *medinensis* 343. 344. 348.
 — — Abszeßbildung durch 355.
 Filarien, Elephantiasis durch 353.
 Flagellaten im Darm 356.
 Fleischvergiftung 307.
 Fluoreszenz 146.
 Fluoreszierende Substanzen, Photodynamische Wirkung 163.

Formative Tätigkeit 16.
 Formveränderung durch Druck 41.
 Fraktur, Knochen- 29.
 Fremdkörper 23. 27.
 Frosch, Blutkörperchen des, bei Erhitzung 56.
 Frostbeulen 114.
 Frostgangrän 114.
 Frühod nach Verbrennung 63.
 Funktionelle Tätigkeit 16.

Gallengänge, Verlegung durch *Fasciola hepatica* 352.
 — Verschuß durch *Ascaris* 352.
 Gallengangswucherungen durch *Coccidium oviforme* 356.
 Gameten 332. 335.
 Ganglienzellen, Veränderungen der, durch Gifte 250.
 — bei Hyperthermie 89.
 Gangrän, Frost- 114.
 — ischämische 114.
 Gastrointestinaltractus, Giftresorption durch den 222.
 Gaswechsel, respiratorischer, bei Hypothermie 126.
 Gefäßhaltige Gewebe, Verbrennung 56.
 Gefäßlose Gewebe, Verbrennung 56.
 Gefäßveränderung durch Röntgenstrahlen 173.
 Gefrieren, Lösung roter Blutkörperchen durch 113.
 — tierischer und pflanzlicher Gewebe 111.
 — des Herzmuskels 119.
 — von Insekten 111.
 — der äußeren Weichteile 115.
 — des Zentralnervensystems 119.
 Gefrierpunkt tierischer Gewebe 112.
 Gehirn, Wirkung von Lichtstrahlen auf das 161.
 Gehirnerschütterung 31.
 Gehirnkongestion bei Verbrennung 79.
 Gehirnkrankheit bei anhaltender Hitzewirkung 107.
 Gehirnkrankheiten bei Sonnenstich 105.
 Gehirnschub, Bindung des Tetanustoxins durch 478.
 Gehörorgan, Wirkung der Luftdruckerhöhung und -verminderung auf das 193.
 Geißelfäden der Bakterien 295.
 Geisteskrankheiten, Vererbung 383.
 Gelbfieber, Disposition 396.
 Gelegenheitsparasiten 342.
 Generationswechsel 343.

- Generatio spontanea 8.
 Geschwülste, Wirkung der Radiumstrahlen
 auf epitheliale 179.
 Geschwulstbildung und Trauma 36.
 Gewebe, desinfizierende Kraft des Lichtes
 in lebendem 152.
 — Druckwirkung auf die 39.
 — Gefrieren tierischer und pflanzlicher
 111.
 — Gefrierpunkt tierischer 112.
 — Lichtbehandlung pathologisch verän-
 derter 158.
 — Photoaktivität der 166.
 — Verbrennung gefäßhaltiger 56.
 — — gefäßloser 56.
 — Wirkung von Röntgenstrahlen auf die
 174.
 — — sensibilisierender Stoffe auf 164.
 Gewebsdegeneration, traumatische 32.
 Gewebs Elemente, Abtötung durch Hitze 58.
 Gewebsimmunität 448.
 Gewebswucherung nach Druck 41.
 — infolge von Parasiten 356.
 Gewöhnung, Einfluß auf Krankheitsdispo-
 sition 405.
 — an Arsenik 204.
 — — Gifte 203.
 Gewöhnung an Narkotica 204.
 Gicht, Vererbung 383.
 Gift, Schlangen- 212.
 — Wurst- 213.
 Gifte, Fäulnis- 212.
 — Krampf- 258.
 — Pflanzen- 207. 242.
 — Tier- 211.
 — Albuminurie durch 275.
 — Antagonismus der 272.
 — spezifische Affinität der 200.
 — Elimination von 238.
 — Gewöhnung an 203.
 — Hämoglobinurie durch Blut- 244.
 — Immunität gegen 203.
 — Klassifikation der 207.
 — Bildung von Methämoglobin durch
 246.
 — vermehrte Peristaltik durch 265.
 — Retention von 237.
 — Schicksale der, im Organismus 225.
 — Speicherung von, in der Leber 241.
 — Verhalten der Leukocyten gegen 248.
 — Veränderung des Blutfarbstoffes durch
 245.
 — — der Ganglienzellen durch 250.
 — — — Nierenepithelien durch 275.
 Gifte, Veränderung oxydative 226.
 — Wirkung auf Blutgefäße 266.
 — — — rote Blutkörperchen 242.
 — — — Blutgerinnung 242.
 — — — das Herz 268.
 — — kumulative 204.
 — — latente 225.
 — Nervenwirkungen 249.
 — — auf den Intestinaltractus 265.
 — Organwirkungen 249.
 — örtliche Wirkungen 215.
 Giftauswanderung aus dem Blut 224.
 Giftbindung durch Körperzellen 477.
 Giftfestigkeit 462.
 Giftigkeit des Harns nach Verbrennung
 77.
 Giftresorption 219.
 — epitheliale 222.
 — interepitheliale 223.
 — durch die Atmungsorgane 221.
 — der Acria 218.
 — — den Gastrointestinaltractus 222.
 — — die Haut 219.
 Giftspeicherung 200.
 Giftstoffe, hydrolytische Spaltungen 235.
 Gifftoleranz 203.
 Giftverteilung durch das Blut 224.
 Giftwirkung, Hypoleukocytose bei 249.
 — Bedeutung der Lipoide für 199.
 — Lymphocytose bei 249.
 — quantitative Verhältnisse der 201.
 — der Bakterien 313.
 — des Ankylostoma duodenale 255.
 — der Blasenwürmer 354.
 — — Elektrolyte 205.
 — — Glykoside 209.
 — — Nitrilglykoside 209.
 — lokale, des Ammoniak 218.
 — — des Arsen 218.
 — — der Metallsalze 218.
 Giftwirkungen auf das Blut 242.
 — — die Nieren 273.
 — — das Protoplasma 198.
 — kombinierte 272.
 — — der Parasiten 353.
 Glossina palpalis 338. 345.
 Glykoside, Spaltung 236.
 — giftige Wirkung 209.
 Glykosurie, hämatogene 276.
 — nephrogene 276.
 — Phlorhizin- 277.
 — toxische 276.
 Glykuronsäuresynthesen 229.
 Grundimmunität 453.

Halbmonde, bei Malaria perniciosa 335.
Hämagglutinine 535. 561.
Hämatogene Glykosurie 276.
Hämatoporphyrin 247.
Hämaturie, tropische Chylurie und 348.
Hämoglobinurie, paroxysmale 131.
 — toxische 276.
 — durch Blutgifte 244.
 — bei Verbrennung 71. 80.
Hämolyse, toxische 243.
 — durch Wärme 52.
Hämolysine 317. 533.
 — bei Verbrennung 66.
Hämophilie, Erblichkeit 379.
Hämorrhagin 212.
Hämotoxine 318.
Hämotropine 535.
Haptine 316.
Haptophore Gruppe der Toxine 315.
Harn, Giftigkeit des, nach Verbrennung 77.
Harnstoffsynthese als Entgiftungsprozeß 229.
Haut, Abkühlung der 131. 132.
 — Absorption von Lichtstrahlen durch die 161.
 — Giftresorption durch die 219.
 — Verbrennen der 63. 153.
 — Verletzungen der, bei Blitzschlag 186.
 — Wirkung der Radiumstrahlen auf die 179.
 — — von Röntgenstrahlen auf die 172.
 — — der blauvioletten und ultravioletten Strahlung auf die 155.
 — — — elektrische Ströme auf die 186.
Hautpigmentierung, Schutzwirkung der 155.
Hautpilze 228.
Hefepilze, Einwirkung des Lichtes auf 151.
Hepatotoxine 536.
Herpes tonsurans 328.
Herz, Wirkung der Chloroformnarkose auf das 269.
 — — — Gifte auf das 268.
Herzaktion bei Abkühlung 125.
Herzgifte, chronotrope, inotrope, bathmotrope, dromotrope Wirkung der 286.
 — der Digitalingruppe 269.
 — Nervenwirkungen von 270.
Herzlähmung bei Hitzschlag 102.
Herzmuskel, Automatie des 269.
 — Gefrieren des 119.
Herzrhythmus bei Abkühlung 124.
Heteroimmunstoffe 458.
Heterolysine 534.

Hidroa aestiva 159.
Hippokrates' Vererbungstheorie 369.
Hirnerscheinungen nach Verbrennung 74.
Hitze, Abtötung der Gewebselemente durch 58.
 — als Krankheitsursache 49.
 — Vernichtung der Toxine durch 314.
Hitzeerschöpfung 94. 95. 101.
Hitzewirkung, Gehirnkrankheit bei anhaltender 107.
 — auf Erythrocyten 51.
 — — Leukocyten 50.
Hitzschlag 92.
 — asphyktischer 95.
 — hyperpyretischer 92.
 — Autointoxikation bei 104.
 — Blutveränderung bei 99. 103.
 — Ekchymosen des Endokards bei 98.
 — Eindickung des Blutes bei 103.
 — Herzlähmung bei 102.
 — psychische Störungen bei 97.
 — Sektionsbefunde bei 97.
 — Temperatur bei 95.
 — Todesursache bei 100.
 — geographische Verbreitung des 93.
 — Verfettung der Leber bei 99.
Hyaline Thromben 115.
Hydrolytische Spaltungen von Giftstoffen 235.
Hydrothionämie 214.
Hyperleukocytose bei Infektion 320.
Hyperthermie 82.
 — Atmung bei 87.
 — Blutveränderung bei 85.
 — fettige Entartung bei 89.
 — Ganglienzellen bei 89.
 — Herzaktion bei 85.
 — Stoffwechsel bei 87.
 — Todesursache bei 90.
 — beim Menschen 91.
 — bei Tieren 82.
 — durch strahlende Wärme 84.
Hypnotica 254.
Hypoleukocytose bei Vergiftungen 248.
Hypothermie, experimentelle 120.
 — Blutveränderung bei 122.
 — respiratorischer Gaswechsel bei 126.
 — Kohlehydratbestand bei 127.
 — Stoffwechsel bei 126.
Ikterus, toxischer 245.
Immunisierung, aktive 450.
 — passive 457.
 — Methoden der 450.

Immunisierung durch Toxine 315.
 Immunisierungseinheit 484.
 Immunität 14. 417.
 — aktive 449.
 — Art- 438.
 — erworbene 443.
 — Gewebs- 448.
 — Grund- 453.
 — Milzbrand- 441.
 — natürliche 438.
 — passive 449.
 — Rassen- 440.
 — Bedeutung der Agglutination für die 528.
 — gegen Gifte 203.
 — gegenüber nichtbakteriellen Stoffen 532.
 — Vererbung 459.
 Immunitätsgrad 452.
 Immusera, Herstellung 483.
 — Wertbestimmung 483.
 — Herstellung und Anwendung bakteriolytischer 502.
 — Bewertung und Anwendung bakteriotroper 515.
 Immuserum, Aktivierung 490. 511.
 Immunstoffe 446. 458.
 — antibakterielle 487.
 — Hetero- und Iso- 458.
 Index, opsonischer 515.
 Infektion 290.
 — Bedingungen 307.
 — Disposition für 436.
 — reaktive Entzündung bei 320.
 — Fieber bei 319.
 — Hyperleukocytose bei 320.
 — intrauterine 323.
 — Keim- 324.
 — kryptogenetische 321.
 — Misch- 322. 325.
 — pyämische 313.
 — Reaktion gegen 319.
 — Selbst- nach Geburt 323.
 — Stäubchen- 305.
 — Tröpfchen- 305.
 — nach Trauma 33.
 — und Erkältung bei Tierversuchen 133.
 — natürliche Widerstandsfähigkeit gegen 433.
 Infektionserreger, erbliche Übertragung 323.
 — Übertragung durch Insekten 345.
 Infektionsfestigkeit 462. 487.
 Infektionskrankheiten, erbliche Übertragung von 380.

Infektionstheorie, Pettenkofers 393.
 Inhalationsanästhetica 254.
 Inkubation 308.
 Innere Organe, Erfrierung 117.
 — — Wirkung der Radiumstrahlen auf 179.
 — Ursachen 12.
 Inotrope Wirkung der Herzgifte 268.
 Insekten, Gefrieren von 111.
 Insolation 105.
 — Sektionsbefunde bei 106.
 Intercellularsubstanzen 6.
 Interepitheliale Giftresorption 223.
 Intestinaltraktus, Elimination durch den 239.
 — Nervenwirkungen der Gifte 265.
 Intraganglionäre Nervenendwirkungen 262.
 Intrauterine Infektion 323.
 Intraviscerale Nervenendwirkungen 263.
 Invasionskrankheiten 343.
 Involutionsformen der Bakterien 297.
 Ischämie durch Kälte 113.
 Ischämische Gangrän 114.
 Isolysine 534.

Kala-Azar 336. 345.
 Kalkinfarkt der Nieren 275.
 Kälte, Hämolyse 112.
 — Ischämie durch 113.
 — Widerstandsfähigkeit gegen 108.
 — Allgemeine Wirkung der 119.
 — Wirkung der, auf rote Blutkörperchen 112.
 — als Krankheitsursache 108.
 Kälteschmerz 113.
 Katabiose 16.
 Kanalstrahlen 146.
 Kaninchenohr, Verbrennungsversuche am 59.
 Kapsel der Bakterien 295.
 Katalytische Wirkung des Lichtes 167.
 Kathodenstrahlen 145.
 Keimesvariationen, primäre 14.
 Keiminfektion 324.
 Keimplasma, Kontinuität des 366.
 Kindesalter, Disposition zu Verdauungskrankheiten, Rachitis 399.
 Kinetosen 44.
 Klassifikation der Gifte 207.
 Klimatische Faktoren 196.
 Knochenfraktur 29.
 Koagulation der Eiweißkörper durch Hitze 54.

Koagulin 540.
 Koeffizient, urotoxischer 214.
 Kohlehydratbestand bei Hypothermie 127.
 Kokainsalze, Wirkung der, auf sensible Nerven 219.
 Kombinierte Giftwirkungen 272.
 Komplement 491. 493.
 Komplementablenkung 498.
 Komplementbindung 497. 542. 566.
 Komplemente, Bau 495.
 Komplementoide 495.
 Kompression des Thorax 44.
 Konjunktivalreaktion 571.
 Konstitution 408.
 Konstitutionskrankheiten 15.
 Kontinuitätstrennung 22.
 Körperwärme bei Hyperthermie 82.
 — — Hitzschlag 96.
 — — Hypothermie 121. 128.
 — — Verbrennung 72.
 Körperzellen, Giftbindung durch 477.
 Korrelationen, chemische 11.
 Korrosive Wirkungen 215.
 Kontakttötung 442.
 Krampfgifte 258.
 Krankheit, Berg- 194.
 — Wesen der 12.
 Krankheiten, allgemeine 4.
 — Ansteckungs- 14. 290.
 — Konstitutions- 15.
 Krankheitsanlagen 13. 363. 387.
 Krankheitsdisposition 388.
 — Einfluß der Gewöhnung auf 405.
 — — — Kultur auf 403.
 — des männlichen Geschlechts 403.
 — — weiblichen Geschlechts 402.
 Krankheitsursache 12.
 — Elektrizität als 184.
 — strahlende Energie als 144.
 — Hitze als 49.
 — Kälte als 108.
 — Lichtstrahlen als 147.
 — Luftdruck als 190.
 — Röntgen- und Radiumsstrahlen als 170.
 Krankheitsursachen, belebte 290.
 — chemische 198.
 — mechanische 21.
 — thermische 49.
 Krätzmilbe 349.
 Krebsbildungen, Disposition zu 496.
 Krebsentwicklung durch Röntgenstrahlen 174.
 Kryptogenetische Infektion 321.

Kultur, Einfluß auf Krankheitsdisposition 403.
 Kumulative Wirkungen der Gifte 204.
 Laktoserum 539.
 Latente Wirkung der Gifte 225.
 Laugevergiftung 218.
 Lebensdauer der Parasiten 350.
 Lebereigenschaften 6.
 Leber, Elimination von Giften durch die 240.
 — Speicherung von Giften in der 241.
 — Verfettung der, bei Hitzschlag 99.
 Leberkrebs bei *Opisthorchis felinus* 357.
 Lecithin, Wirkung der Radiumstrahlen auf 180.
 Leichenalkaloide 212.
 Leichenbefunde nach Erfrierung 129.
 — — Hitzschlag (Sonnenstich) 97. 106.
 — — Verbrennung 79.
 Leptotricheen 327.
 Leukämie, Wirkung von Röntgenstrahlen bei 177.
 Leukocidin 321.
 Leukocyten, Herkunft der Alexine von 426.
 — Hitzewirkung auf 50.
 — Phagocytose der Bakterien durch 430.
 — Verhalten der, gegen Gifte 248.
 Leukomaine 213.
 Leukotoxin 536.
 Licht, Abtötung von Bakterien durch 150.
 — desinfizierende Kraft des, in lebenden Geweben 152.
 — Wirkung auf die Cornea 158.
 — — — Fermente 163.
 — — — die höheren Metazoen 153.
 — — — — Netzhaut 158.
 — — — — Pigmentzellen 162.
 — — — Hefe und Schimmelpilze 151.
 — — — Protozoen 152.
 — — — den Stoffwechsel 162.
 — — — Variola 152. 159.
 — katalytische Wirkung des 167.
 Lichtabsorption der Haut 160.
 Lichtbehandlung bei Lupus 158.
 — pathologisch veränderter Gewebe 158.
 Lichtstrahlen, Absorption, durch die Haut 161.
 — Einwirkung, auf Blutkörperchen 161.
 — Wirkung, auf die Bakterien 149.
 — — — das Gehirn 161.
 — — — die Pflanzen 148.
 — als Krankheitsursache 147.
 Lichtwirkung bei Pellagra 159.

Lipoide 199.
 — Bedeutung für Giftwirkung 199.
 — Bindung des Tetanustoxins durch 478.
 — Lösungsaffinität der Narkotica für 259.
 Lipoide Substanz der roten Blutkörper 55.
 Lipoidsubstanzen, Photoaktivität 166.
 Literatur 45. 137. 146. 168. 181. 189. 196.
 282. 338. 357. 409. 427. 433. 437. 443.
 461. 464. 485. 505. 516. 530. 548. 557. 571.
 Luftdruck, Einfluß auf das Blut 190.
 — — — den Stoffwechsel 193.
 — Pulsbeschleunigung bei geringerem 192.
 — Einfluß der Verminderung des, auf die Atmung 192.
 — Vermehrung der Blutkörperchen bei Verminderung des 191.
 — als Krankheitsursache 190.
 Luftdruckerhöhung, Wirkung auf das Gehörorgan 193.
 Luftdruckschwankungen, Verhalten der Blutgase bei 193.
 Luftdruckverminderung, Wirkung auf das Gehörorgan 193.
 Luftembolie 24.
 Lungenphthise, Disposition 398.
 Lupus, Lichtbehandlung bei 158.
 — Wirkung von Röntgenstrahlen auf 175.
 Lymphocytose bei Giftwirkung 249.

Makrocephalie 42.
 Makrogameten 332.
 Makrophagen 430.
 Malaria, Übertragung 332. 345.
 Malaria, Plasmodien der 331.
 Malariparasiten, Sporozoiten der 333.
 Malaria perniciosa, Halbmonde bei 335.
 Mal de Caderas 336.
 Maligne Neubildungen 10.
 Malleinreaktion 570.
 Mal perforant 27.
 Marschasphyxie 94.
 Marschohnmacht 94.
 Mechanische Behinderung der Atmung 43.
 — Krankheitsursachen 21.
 — Wirkung der tierischen Parasiten 351.
 Metallsalze, lokale Giftwirkung der 218.
 Metazoen, Wirkung des Lichtes auf die höheren 153.
 Methämoglobin, Bildung von, durch Gifte 245.
 Metschnikoffs Phagocytentheorie 429.
 Mikrogameten 332. 335.
 Mikroorganismen, Anilinfarben zur Darstellung von 293.

Mikroorganismen, Verhalten der, bei Erkältung 136.
 Mikrophagen 430.
 Milben 348.
 Milzbrandimmunität 441.
 Miosis 254.
 Mischinfektion 322. 325.
 Mißbildungen durch Trauma 38.
 — Vererbung 378.
 Morphin, Verminderung der Darmbewegungen durch 256.
 Morphinwirkung 255.
 Morphologie der Bakterien 293.
 Moskitos, Übertragung der Filarien durch 345.
Mucor corymbifer 329.
Mucor rhizopodiformis 329.
 Muskeln, Veränderung nach Trauma 33.
 — — nach Erfrierung 118.
 Muskelgifte, Wirkungsweise der 271.
 Muskeltrichinen, toxische Wirkung 355.
 Mydriasis 254.
 Myiasis 345.

Nährböden, feste 293.
 Narbenschumpfung 29.
 Narkose 251.
 — Lähmung der Atmungszentra durch 252.
 — Dyspnoe in der 257.
 — Exzitationsstadium der 253.
 — Polypnoe in der 257.
 — Theorie der 254.
 — Verfettungen bei Chloroform- 280.
 — Verhalten der vasomotorischen Zentren in der 259.
 — des Herzens 268.
 Narkotica, Gewöhnung an 204.
 — Lösungsaffinität der, für Lipoide 259.
 Natürliche Immunität 433. 438.
 Nebennierengift, Wirkung auf die sympathischen Nerven 267.
Necator americanus 344.
 Nekrose, chemische 215.
 Nephritis, toxische 275.
 Nephrogene Glykosurie 276.
 Nephrotoxine 536.
 Nervenendwirkungen der Ammoniumbasen 261.
 — der Gifte am Auge 263.
 — — — intraganglionäre 262.
 — intraviscerale 263.
 — an Drüsen 254.
 — — den Skelettmuskeln 250.

— im sympathischen System 262.
 Nervenshock 30.
 Nerventraumen 30.
 Nervenwirkungen der Gifte 249.
 — — — am Intestinaltractus 265.
 — von Herzgiften 270.
 Nervöse Störungen durch Parasiten 357.
 Netzhaut, Wirkung des Lichtes auf die 158.
 Neubildungen, maligne 10.
 Neurose, traumatische 31.
 Neurotoxine 536.
 Nichtbakterielle Stoffe, Immunität gegen-
 über 532.
 Niedere Organismen, Verhalten bei hohen
 Temperaturen 49.
 Nieren, Elimination durch die 238.
 — Giftwirkungen auf die 273.
 — Kalkinfarkt der 275.
 Nierenepithelien, Veränderung durch Gifte
 275.
 Nitrile, Verhalten im Organismus 234.
 Nitrilglykoside, Giftwirkung der 209.
 Nutritive Tätigkeit 16.

Obligate Parasiten 342.

Öle, ätherische 209.
 Oocysten 333. 335.
 Ookineten 332. 335.
 Opisthorchis felineus (Distoma fel.) 352.
 — — Leberkrebs bei 357.
 Opium, Verminderung der Darmbewe-
 gungen durch 266.
 Opsonine 506. 508.
 Opsonischer Index 515.
 Opsonische Wirkung 562.
 Organismen, niedere, Verhalten bei hohen
 Temperaturen 49.
 Organismus, Einheitlichkeit des 10.
 Organwirkungen der Gifte 249.
 Ornithodoros moubata 345.
 Örtliche Wirkungen der Gifte 215.
 Oxuris vermicularis 343.
 Oxydation, Entgiftung durch 226.
 — der Alkaloide 228.
 — — Alkohole 227.
 — aromatischer Stoffe 228.
 Oxydative Veränderungen der Gifte 226.
 Oxyuris, Einheilung 352.

Pangenesis, Darwins 370.

Paralysine 519.
 Parasiten, Eindringen 343.
 — Ernährung 349.

— Festsetzung 349.
 — Gelegenheits- 342.
 — Gewebswucherungen infolge von 356.
 — Giftwirkungen 353.
 — Lebensdauer 350.
 — mechanische Wirkung der Tier- 351.
 — nervöse Störungen durch 357.
 — obligate 342.
 — des Quartanfiebers 331.
 — tierische, Biologie 343.
 — Übersicht der tierischen, des Menschen
 340.
 — Verbreitungswege 345.
 Parasitische Protozoen 330.
 Parasitismus von Dipteren 345.
 Paroxysmale Hämoglobinurie 131.
 Passive Immunisierung 449. 457.
 — Vorgänge 16.
 Pathogene Bakterien 299.
 Pathologie, Cellular- 9.
 Pathologisch-anatomische Befunde nach
 Verbrennung 79.
 Pellagra, Lichtwirkung bei 159.
 Pentastomum denticulatum 351.
 Peristaltik, vermehrte, durch Gifte 265.
 Perniones 114.
 Pest 345.
 Pettenkofer's Bodentheorie 305.
 — Infektionstheorie 393.
 Pfeiffersche Reaktion 489. 494. 499. 535.
 561.
 Pflanzen, Wirkung der Lichtstrahlen auf
 die 148.
 — — von Röntgen- u. Radiumstrahlen
 auf 171.
 Pflanzengifte 207. 242.
 Pfordaderthrombose 28.
 Phagocyten theorie Metschnikoffs 429.
 Phagocytose 320. 429. 430. 446. 506.
 — bei Abkühlung 134.
 — im Reagenzglas 432.
 Phänomen von Arthus 538.
 — Pfeiffersches (s. Pf. Reaktion).
 — von Theobald Smith 538.
 Phlorhizinglykosurie 277.
 Phosphorvergiftung, Fettwanderung bei
 276.
 — Stoffwechsel bei 279.
 Photoaktivität des Blutes 156.
 — der Gewebe 166.
 — von Lipoids-substanzen 166.
 Photodynamische Wirkung fluoreszieren-
 der Substanzen 163.

Phthise, Disposition für Lungen- 398.
 Pigmentierung, Schutzwirkung der Haut 155.
 Pigmentzellen, Wirkung des Lichtes auf 162.
 Pityriasis versicolor 328.
 Plasmodien der Malaria 331.
 Plasmolyse 199.
 Plimmersche Körperchen 357.
 Pollantin 536.
 Polypnoe in der Narkose 257.
 Polyvalente Sera 555.
 Präcipitation 563.
 Präcipitine 526. 537.
 Präcipitinoide 540.
 Primäre Keimesvariationen 14.
 Progressive Vorgänge 18.
 Proteine, Bakterien- 317.
 Protoplasma, Giftwirkungen auf das 198.
 — Struktur des 5.
 Protoxoide 316.
 Protozoen, parasitische 330.
 — Wirkung des Lichtes auf 152.
 — — von Röntgen und Radiumstrahlen auf 172.
 Pseudoleukämie, Wirkung von Röntgenstrahlen bei 177.
 Psychische Störungen bei Hitzschlag 97.
 Ptomaine 212.
 Pubertätszeit, Disposition 369.
 Pulsbeschleunigung bei geringerem Luftdruck 192.
 Pyämische Infektion 313.
 Pyocyanae 326.

Quantitative Verhältnisse der Giftwirkung 201.

Quartanfieber, Parasiten des 331.
 Quetschung 22.
 Quotidianfieber 334.

Radium 145. 146.

— β -Strahlen des 146.
 Radiumstrahlen, Wirkung auf Bakterien 171.
 — Wirkung auf Embryonen 180.
 — — — epitheliale Geschwülste 179.
 — — — die Haut 179.
 — — — innere Organe 179.
 — — — Lecithin 180.
 — — — Pflanzen 171.
 — — — Protozoen 172.
 — — — Toxine 172.

Rassen, Disposition 396.
 Rassenimmunität 440.
 Reaktion, Mallein- 570.
 — Tuberkulin- 570.
 — Pfeiffers 489. 494. 499. 535. 561.
 — gegen Infektion 319.
 Reaktive Vorgänge 15.
 Reflexzentra, Verhalten der, bei Giften 259.
 Regressive Vorgänge 18.
 Reizbarkeit 17.
 Resistenz, gesteigerte 436.
 Resorptive Säurewirkung 281.
 Respiration bei Abkühlung 125.
 Respiratorischer Gaswechsel bei Hypothermie 126.
 Retention von Giften 237.
 Retentionstheorie 445.
 Rezeptoren 473.
 Röntgenstrahlen 145.
 — Krebsentwicklung durch 174.
 — Gefäßveränderung durch 173.
 — Wirkung auf das Auge 178.
 — — — Bakterien 171.
 — — — blutbildende Organe 176.
 — — — Carcinom 175.
 — — — die Gewebe 174.
 — — — — Haut 173.
 — — bei Leukämie und Pseudoleukämie 177.
 — — auf Lupus 175.
 — — — Pflanzen 178.
 — — — Protozoen 172.
 — Tiefenwirkung 176.
 — Wirkung auf die Zellen 178.
 — als Krankheitsursache 170.
 Rote Blutkörperchen, Wirkung der Hitze 51.
 — — Wirkung von Giften auf 242.
 — — — der Kälte auf 112.
 Rote Erweichung 31.

Saprophyten 323.

Sarcopsylla penetrans 345.
 Sarcoptes scabiei 349.
 Säurevergiftung 216.
 Säurewirkung resorptive 281.
 Scheintod durch Chloroform 253.
 Schicksale der Gifte im Organismus 225.
 Schilddrüsensubstanz, Stoffwechselwirkung der 281.
 Schimmelpilze 329.
 — Einwirkung des Lichtes auf 151.
 Schistosomum haematobium 344. 347. 352. 357.
 — japonicum 347.

- Schizonten 334.
 Schlafkrankheit 336. 337. 345.
 — Disposition 396.
 Schlangengift 212.
 Schleimhäute, Verbrennung der 60.
 Schmelzpunkt der Blutkörper 55.
 Schrumpfung, Narben- 29.
 Schußverletzungen 23.
 Schutzimpfung 311.
 Schutzstoffe des Organismus 446.
 Schwefelsäurevergiftung 217.
 Schweißdrüsen, Sekretion der 264.
 Seekrankheit 44.
 Seemannshaut, Carcinom der 159.
 Seitenkettentheorie Ehrlichs 315. 472.
 — Einwände von Arrhenius 480.
 Sektionsbefunde bei Hitzschlag 97.
 — — Insolation 106.
 Sekretion der Schweißdrüsen 264.
 — — Speicheldrüsen 264.
 Selbstinfektion nach Geburt 323.
 Sensibilisierende Stoffe, Wirkung auf Gewebe 164.
 Sensible Nerven, Wirkung der Kokain-salze auf 219.
 Sepsin 212.
 Septikämie 313.
 Sera, polyvalente 555.
 Serodiagnostik 558.
 — der Syphilis 568.
 Serovaccination 460.
 Serumbereitung, Methoden 552.
 Serumkrankheit 538.
 Serumtherapie 484. 552.
 Shock, durch Trauma 24.
 — — Verbrennung 73.
 Sichelkeime 333.
 Simultanimpfung 460.
 Siriasis 94.
 Skalpierung 23.
 Skelettmuskeln, Erfrierung der 118.
 — Nervenendwirkungen in den 250.
 Skrofulose, Disposition zu 400.
 Smiths Phänomen 538.
 Sommersprossen 155. 156.
 Sonnenstich 105.
 — Gehirnkrankheiten bei 105.
 Soorpilz 328.
 Spaltung von Alkaloiden 236.
 — — Glykosiden 236.
 Spaltungen, hydrolytische, von Giftstoffen 235.
 Speicheldrüsen, Sekretion der 264.
 Spezifische Affinität der Gifte 200.
 Spezifische Überempfindlichkeit 570.
 Sporenbildung der Bakterien 296.
 Sporogene Körnchen in den Bakterien 294.
 Sporozoiten der Malaria Parasiten 333.
 Starkstrom, Tod durch 187.
 Stäubcheninfektion 305.
 Stauungsblutungen nach Kompression des Thorax 44.
 Stegomyia fasciata (calopus) 345.
 Stickoxydhämoglobin 246.
 Stickstoffumsatz, Einfluß von Antipyretica auf den 280.
 Stoffwechsel, Einfluß des Luftdruckes auf den 193.
 — Verhalten der Bromide im 281.
 — bei Arsenikvergiftung 280.
 — — Hyperthermie 87.
 — — Hypothermie 126.
 — — Verbrennung 75.
 — Wirkung des Lichtes auf den 162.
 Stoffwechselwirkung der Schilddrüsensubstanz 281.
 Stoffwechselwirkungen, toxische 278.
 Strahlen, ultraviolette 62.
 — Entzündung durch ultraviolette 157.
 Strahlende Energie als Krankheitsursache 144.
 — Wärme 61.
 — — Hyperthermie, durch 84.
 Strahlung, Wirkung der blauvioletten und ultravioletten auf die Haut 155.
 Streptotricheen 327.
 Strömende Elektrizität, Wirkungen 185.
 Strongyloides intestinalis 344.
 Strongylus armatus 352.
 Struktur des Protoplasmas 5.
 Strychnin, Wirkung des 259.
 Substance sensibilisatrice 493.
 Surra 336.
 Sympathische Nerven, Wirkung des Nennierengiftes auf die 267.
 Taenia echinococcus 343. 346.
 Taenia mediocanellata (saginata) 343.
 Taenia solium 343.
 Temperamente 408.
 Temperatur bei Hitzschlag 96.
 Temperaturniedrigung, tödliche 128.
 Terpenkörper 210.
 Tertiana, Fieberparasiten 333.
 Tetanustoxin 250.
 — Bindung durch Gehirnsubstanz 478.
 — — — Lipoide 478.
 Thermische Krankheitsursachen 49.

- Thorax, Stauungsblutungen nach Kompression des 44.
 Thromben, Blutplättchen- 70.
 — hyaline 115.
 Thrombose 27.
 — bei Verbrennung 69.
 — Pfortader- 28.
 Tiefenwirkung der Röntgenstrahlen 176.
 Tiergifte 211.
 Tierische Parasiten, Biologie 343.
 — — des Menschen, Übersicht 340.
 Tierparasiten, mechanische Wirkung 351.
 Tierversuche, Erkältung und Infektion bei 133.
 Titer, Agglutinations- 530.
 — bakteriolytischer 503.
 Tod durch Blitzschlag 187.
 — an Erfrierung 129.
 — durch Starkstrom 187.
 Todesfälle bei Caissonarbeitern 194.
 Todesursache an Hitzschlag 100.
 — bei Hyperthermie 90.
 Toleranz, Gift- 203.
 Toxalbumine 211. 314.
 Toxin-Antitoxinverbindung 470.
 Toxine 210. 211. 314. 464. 472.
 — haptophore Gruppe 315. 472.
 — toxophore Gruppe 315.
 — Immunisierung durch 315.
 — Vernichtung durch Hitze 314.
 — Wirkung von Radiumstrahlen auf 172.
 Toxische Effekte, Messung der 202.
 — Glykosurie 276.
 — Hämoglobinurie 276.
 — Hämolyse 243.
 Toxischer Ikterus 245.
 Toxische Nephritis 275.
 — Stoffwechselwirkungen 278.
 — Wirkungen der Verbrennung 76.
 Toxoide 316. 474. 480.
 Toxone 316.
 Toxophore Gruppe 472.
 Trauma, Infektion nach 33.
 — Einfluß bei Syphilis 35.
 — Mißbildungen durch 38.
 — Veränderung der Muskeln nach 33.
 — lokale Wirkung des 25.
 — und Geschwulstbildung 36.
 — — Tuberkulose 36.
 Traumatische Entzündung 28.
 — Epithelcysten 37.
 — Gewebsdegeneration 32.
 — Neurose 31.
 Traumen, Nerven 30.
 Trichinella spiralis 344.
 Trichinen, toxische Wirkung der Muskel- 355.
 Trichinenembryonen, Einwanderung 347.
 Trichocephalus dispar 343. 350.
 Trichomonas vaginalis 356.
 Trichomyceten 326. 328.
 Tropische Chlorose 355.
 — Chylurie und Hämaturie 348.
 Tröpfcheninfektion 305.
 — bei Tuberkulose 306.
 Trunksucht, Erbllichkeit 385.
 Trypanosomen 335.
 Tr. gambiense 336.
 — geschlechtliche und ungeschlechtliche Vermehrung 337. 380.
 — Züchtung 337.
 Trypanosomiasis 345.
 Tsetsekrankheit 336.
 Tuberkulinreaktion 570.
 Tuberkulose, Disposition zur 389.
 — und Trauma 36.
 — Tröpfcheninfektion bei 306.
 — erbliche Übertragung 380.
 — Vererbung 324. 380.
 Überdehnung 22.
 Überempfindlichkeit, spezifische 570.
 Übertragung der Bakterien durch Insekten 301.
 — — — — Milch 304.
 — — — — Speisen und Getränke 304.
 — — — — von anderen Menschen 303.
 — erbliche, der Infektionserreger 323.
 Ubiquität der Bakterien 303.
 Ultraviolette Strahlen 62.
 — — Entzündung durch 157.
 — Strahlung, Wirkung auf die Haut 155.
 Urämie 214.
 Uraminosäuresynthesen 233.
 Urotoxischer Koeffizient 214.
 Ursache, Krankheits- 12.
 Urzeugung 8. 290.
 Vaccine, Erreger der 330.
 Vaccination 445.
 Variationen, Primäre Keimes- 14.
 Variola, Erreger, der 330.
 — Wirkung des Lichtes auf 152. 159.
 Vasomotorische Zentren, Verhalten der, in der Narkose 259.
 Veränderungen des Blutfarbstoffes durch Gifte 245.

Veränderungen, oxydative, der Gifte 226.
 Verbreitungswege der Parasiten 345.
 Verbrennen der Haut 63. 153.
 Verbrennung 50.
 — pathologisch-anatomische Befunde nach 79.
 — Blutdruck bei 72.
 — Blutgase bei 70.
 — Blutveränderung bei 65.
 — Eindickung des Blutes bei 68.
 — Duodenalgeschwür bei 80.
 — Frühtod nach 63.
 — Gehirnkongestion bei 79.
 — Giftigkeit des Harns nach 77.
 — Hämoglobinurie bei 71. 80.
 — Hämolsine bei 66.
 — Hirnerscheinungen nach 74.
 — Körperwärme bei 72.
 — Stoffwechsel bei 75.
 — Thrombose bei 69.
 — Toxische Wirkungen der 76.
 — gefäßhaltiger Gewebe 56.
 — gefäßloser Gewebe 56.
 — der Schleimhäute 60.
 Verbrennungsblasen 58.
 Verbrennungsschock 75.
 Verbrennungsversuche am Kaninchenohr 59.
 Verdauungskrankheiten, Disposition des Kindesalters zu 399.
 Vererbung 13.
 — von Diabetes 383.
 — erworbener Eigenschaften 374.
 — von Geisteskrankheiten 383.
 — — Gicht 383.
 — der Immunität 459.
 — von Mißbildungen 378.
 — der Myopie 385.
 — — Syphilis 382.
 — — Tuberkulose 324.
 — von Verstümmelungen 377.
 Vererbungsversuche Brown-Séquards 385.
 Vererbungstheorie Bouchards 375.
 — Darwins 370.
 — von Hippokrates 369.
 — Weismanns 372.

Verfettung der Leber bei Hitzschlag 99.
 Verfettungen bei Chloroformnarkose 280.
 Vergiftung, Blausäure- 278.
 — Cocain- 256.
 — Fleisch- 307.
 — Lauge- 218.
 — Säure- 216.
 — Schwefelsäure- 217.
 — Fettwanderung bei Phosphor- 279.
 — Stoffwechsel bei Arsenik- 280.
 — — — Phosphor- 279.
 Vergiftungen, Hypoleukocytose bei 248.
 Vermehrung der Bakterien 296.
 — — — Einfluß der Wärme auf die 297.
 — geschlechtliche und ungeschlechtliche, der Trypanosomen 337.
 Verstärkung der Bakterien 311.
 Verstümmelungen, Vererbung 377.
 Vielförmigkeit der Bakterien 294.
 Virulenz, wechselnde, der Bakterien 309.

Wärme, strahlende 61.

Wärmeregulierung, chemische 120.
 Wärmestarre 50.
 Weichteile, Gefrieren der äußeren 115.
 Weismanns Vererbungstheorie 372.
 Wesen der Krankheit 12.
 Widerstandsfähigkeit gegen die Kälte 108.
 — natürliche, gegen Infektion 433.
 Wirbellose, Erfrierung 108.
 Wirbeltiere, Erfrierungsversuche 109.
 Wunde 23.
 Wurstgift 213.

Xeroderma pigmentosum 159.

Zeckenfieber 345.

Zellembolie 25.
 Zellen, Autonomie der 10.
 — eosinophile, bei Parasiten 355.
 — Wirkung der Röntgenstrahlen auf die 178.
 Zentralnervensystem, Gefrieren des 119.
 Ziegelbrenneranämie 355.
 Zoogloea 295.
 Züchtung der Trypanosomen 337.

Namenregister.

- Abée** 349.
 Abderhalden 191.
 Abel 59. 474. 497.
 Achalm 537.
 Achelis 214.
 Ackermann 74. 84. 86. 87.
 Adams 129.
 Agramonte 397.
 Ajello 66. 79.
 Albanese 237.
 Albrarran 357.
 Albers-Schönberg 176. 177.
 Albrecht, E. 51. 53. 55. 66.
 103.
 Albu 215.
 Alcook 270. 274.
 Alessi 435.
 Andakow 67.
 Anderson 538.
 Annino 266.
 Annuschat 240.
 Antal 235.
 Anziaux 125. 126.
 Apolant 179. 536.
 Araki 278.
 Arloing 571.
 Armand-Delille 191.
 Arndt 98.
 Arneth 176.
 Arnold 55.
 Aronson 554.
 Arrhenius 471. 476. 480.
 481. 526.
 Arsonval, d' 185. 188.
 Arthus 537. 538.
 Aschoff, L. 25. 79. 144. 190.
 352.
 Aschkinaß 172.
 Ascoli 539. 542. 565.
 Ashburton 345.
 Askanazy, M. 11. 344. 347.
 350. 352. 354. 357.
 Askanazy, S. 353. 354.
 Assmann 196.
 Athanasiu 86. 87. 279.
 Atkin 508.
 Aubertin 176. 177.

Babes 294. 536.
 Bächer 511.
 Bachmetjew 111.
 Bacon 409.
 Baginsky 381.
 Bail 317. 426. 432. 441. 445.
 451. 452. 500. 512. 513.
 514. 521. 522. 525. 527.
 529. 548.
 Ballner 570.
 Balthazard 172. 180.
 Bang 149.
 Banks 91.
 Baraduc 68.
 Bardeau 178.
 Bardeen 72. 81.
 Baermann 173.
 Barratt 186. 535.
 Bartel 381.
 Bartens 107. 108.
 Barthélémy 173.
 Bashford 273.
 Bassi 290.
 Baetjer 178.
 Battelli 187.
 Bauer 279. 567.
 Baumann, 172. 228. 229.
 231. 232. 240. 241.
 Baumgarten 324. 363. 381.
 389. 421. 441. 491.
 Baeyer, v. 172.
 Beale 51.
 Beaujard 176. 177.
 Beck 121. 125.
 Behring, v. 134. 302. 418.
 421. 425. 446. 447. 448.
 449. 450. 455. 458. 467.
 471. 476. 477. 478. 483.
 487. 552. 557.
 Beitzke 537.
 Belfanti 534.
 Belot 175.
 Benda 349.
 Benjamin 176. 178.
 Benndorf 118.
 Bennett 272.
 Berg 181.
 Bergele 181.
 Bergell 228. 463.
 Berger 83. 91. 238.
 Bergonié 177. 178.
 Bernbach 541. 566.
 Bernard, Cl. 83. 86. 87. 90.
 91. 120. 127. 261. 278.
 357. 536.
 Bernstein 252.
 Bert, P. 190. 192. 193. 194.
 202. 255.
 Berton 171.
 Besredka 463. 538.
 Bethe 30.
 Bickel 535.
 Bie 149. 152. 159. 162. 165.
 Bier, A. 26. 437.
 Bierry 536.
 Biesiadecki 58.
 Bigard 536.
 Billroth 72. 73. 76. 114.
 Biltz 242. 482.
 Binz 45. 248.
 Birch-Hirschfeld, A. 90. 158.
 178. 180. 251.

- Birch-Hirschfeld, F. V. 302.
 Bitter 426. 445.
 Bizzozero 70.
 Blagden 91.
 Blanchard 193. 352. 355. 357.
 Blauel 179.
 Bloch 435.
 Blossfeld 128.
 Blumenthal 206. 216. 478.
 Blunt 149. 150. 151. 163.
 Bock 205. 224. 262. 268.
 Bofinger 389.
 Boehm 120. 121. 125. 127.
 198. 244. 245. 257. 271.
 Boehme 268.
 Bohn 180.
 Bollinger 32. 378.
 Bonanni 240.
 Bongers 240.
 Bonnet, Ch. 367.
 Bonnet, R. 377.
 Boer 466.
 Borchardt 44.
 Bordet 427. 432. 458. 480.
 489. 491. 493. 496. 515.
 517. 522. 528. 534. 535.
 537. 538. 541. 543. 546.
 547. 564. 566. 570.
 Bordier 397.
 Boerhaave 82. 91.
 Borrel 453. 478.
 Borst 32.
 Boruttau 184. 185. 188.
 Boström 244. 352.
 Bottazzi 271. 273.
 Botteri 478.
 Bouchard 172. 175. 180.
 214. 375. 384. 399.
 Bourcy 397.
 Bowles 155. 156.
 Boyer 66. 70. 77.
 Boyle 193.
 Braam-Houkgeest 265.
 Brand 495.
 Brandl 223. 238. 240. 241.
 Brauell 291.
 Brauer 245.
 Braun 44. 269. 556.
 Braunstein 172. 181.
 Breitenstein 86. 122.
 Brentano 349.
 Brieger 77. 212. 318. 437.
 455. 462. 466. 483. 523.
 530.
 Briot 537.
 Brodie 266. 267. 277.
 Browicz 245.
 Brown, C. 261.
 Brown, F. R. 355.
 Brown, O. H. 276.
 Brown, T. 177.
 Brown-Séguard 385. 386.
 Browning 535. 542. 543. 546.
 Bruce 338.
 Bruck 470. 541. 543. 544.
 567. 568. 570.
 Brücke 112.
 Bruns, H. D. 344. 559.
 Bruns, P. v. 23.
 Brunton 196.
 Buchanan 273.
 Buchner, H. 151. 418. 419.
 420. 421. 422. 423. 424.
 426. 427. 431. 451. 467.
 468. 469. 475. 491. 493.
 494. 496. 512. 535.
 Büdinger 162.
 Bulloch 508.
 Bunge 191. 233.
 Bunzel 74. 75.
 Burckhard 178.
 Bürker 191.
 Burkhardt 53. 66. 67.
 Burow 456.
 Buschke 177.
 Busck 148. 149. 151. 156.
 160. 162. 164.
 Busse 329.
 Butjagin 465.
 Bystrow 42.
 Caelius Aurelianus 153.
 Calabrese 172.
 Calmette 212. 468. 469. 571.
 Calvo 539. 565.
 Camp, de la 177.
 Camus 192.
 Canalis 435.
 Cantacuzène 536. 539.
 Carbone 534.
 Carl Theodor, Herzog 126.
 Carroll 397.
 Carvallo 86. 87.
 Cash 208.
 Caspari 172. 190. 191. 192.
 193. 194.
 Castellani 337. 397. 492. 560.
 Catiano 76.
 Cattani 151.
 Cazalis 405.
 Ceconi 536.
 Celli 331.
 Celsus 153.
 Ceni 159.
 Centanni 459. 536. 539. 541.
 Charcot 154.
 Charrin 435. 459. 517. 571.
 Chauveau 445.
 Chelmonski 137.
 Cherry 470.
 Chevreul 290.
 Chiari, H. 40. 352.
 Christmas 421. 425.
 Chwostek 131.
 Citron 448. 452. 457. 512.
 567. 569. 571.
 Cloetta 204. 222. 240. 275.
 Cobbett 474.
 Cohen 570.
 Cohn, F. 50. 292.
 Cohn, R. 228. 229. 233.
 Cohn 501. 525.
 Coehn 185.
 Cohnheim 28. 37. 57. 58.
 88. 115. 117. 190.
 Coleman 110. 121.
 Colley 25.
 Colonna, Brigante 176.
 Conradi 451.
 Cornet 393.
 Councilman 356.
 Courmelles, de 177.
 Courmont 476.
 Cramer, A. 106.
 Crecchio 113.
 Crum 261.
 Crzellitzer 145.
 Cunningham 418.
 Curci 262.
 Curie 172. 180.
 Curling 80.
 Curschmann, H. 176.
 Cushing 262.
 Cushny 208.
 Cyon 86. 124.
 Czapek 201. 209.
 Czaplewski 441.
 Danilewsky 185.
 Danysz 172. 179. 180. 311.
 458. 477. 480. 481. 501.
 Darier 173.

- Darwin, Ch., 365, 370. 371.
 397.
 Dastre 252.
 Däubler 196.
 Davaine, C. 291. 292.
 Davenport 50.
 Dean 508.
 Decroly 224.
 Dehne 540. 541.
 Dehio 353.
 Delaroche 83. 91.
 Delbanco 158.
 Délezenne 536.
 Dembinski 430.
 Dendrinus 253.
 Denys 422. 425. 426. 431.
 508. 510. 556.
 Desmarquest 175.
 Dessauer, Fr. 176.
 Deucher 281.
 Deutsch 492. 536. 552.
 Dickinson 262. 263. 264. 270.
 Dieballa 268.
 Dieburg 129.
 Diepow 240.
 Dieterich 66.
 Dieudonné 149. 150. 151.
 460. 539. 552. 564.
 Dineur 526.
 Dingelfelder 377.
 Dittrich 98. 99. 246. 247.
 Dixon 249. 263. 265. 266.
 267. 268. 269.
 Dobson 91.
 Dock 356.
 Doederlein 377.
 Dohrn 65. 71. 79. 80. 81.
 Donath 542.
 Dönitz 476. 477. 478. 484.
 Donovan 336.
 Dopter 356. 357.
 Döring 66.
 Dorn 172. 180.
 Doerr 463. 471. 475.
 Douglas 508. 562.
 Doutrelepoint 158.
 Dowles 96.
 Downes 149. 150. 151. 163.
 Doyon 476.
 Dreser 205. 246. 257. 260. 271.
 Dreyer 152. 164. 172. 525.
 Driesch 38.
 Drude 144.
 Duclaux 150. 151.
 Duhamel 91.
 Duméril 109.
 Dunbar 210. 536.
 Dungern, v. 448. 466. 479.
 481. 482. 534. 535. 536.
 537. 540. 541. 546. 564.
 Dunham 172.
 Dunstan 208.
 Dupuytren 63. 73.
 Dürck 133.
 Durham 517. 520. 530.
 Durma, van 344.
 Dusch, v. 290.
 Dutton 336. 330. 397.
 Dybkowski 226.
 Dzierzgowski 460.
 Edlefsen 165.
 Ehrenberg 50.
 Ehrhardt 34.
 Ehrlich, P. 10. 200. 210.
 212. 315. 316. 318. 422.
 449. 452. 459. 467. 468.
 469. 470. 471. 472. 473.
 475. 476. 479. 480. 481.
 482. 483. 484. 490. 492.
 493. 494. 496. 497. 501.
 504. 509. 521. 522. 526.
 533. 535. 536. 541. 542.
 545. 546. 547. 556.
 Ehrnrooth 561.
 Eichstedt 291.
 Eigkman 65.
 Einstein 381.
 Eiselsberg, v. 106.
 Eisenberg 480. 501. 521. 525.
 526. 539. 540. 541.
 Eisler, v. 494.
 Eisner 571.
 Elfstrand 210. 253.
 Eliaschoff 275.
 Eliasow 232.
 Ellenberger 240.
 Embden 240.
 Emmerich 326. 437.
 Enderlen 421. 423.
 Engelmann 51. 148. 152. 157.
 Eppenstein 571.
 Erb jun., W. 267.
 Ermengem, van 213. 307.
 Ernst 294.
 Eschle 186.
 Esmarch 67.
 Esquirol 107.
 Eulenburg 107. 185. 187.
 Exner 178. 179. 180.
 Ewald 28. 180. 215. 257.
 Ewers 145. 257.
 Ewing 89. 90. 98. 104.
 Falk, F. 72. 73.
 Falkenberg 69.
 Faust 204. 211. 212. 213.
 240. 242.
 Fedschenko 344.
 Feistmantel 552.
 Fellner 178.
 Fermi 537.
 Ferrata 495.
 Fick 271.
 Ficker 524.
 Filehne 257. 260.
 Finckh 97. 108. 421.
 Finger 348.
 Finlay 397.
 Finsen 62. 152. 153. 154. 155.
 156. 157. 159. 160. 162.
 Fischel, W. 185.
 Fischer, A. 297. 421.
 Fischer, E. 230. 472. 492.
 Fischer, M. H. 276.
 Fischl 133. 134.
 Fittig 175.
 Flatau 89. 123. 251. 477.
 Fleischmann 164. 536. 545.
 569.
 Flemming 562.
 Fletscher 274.
 Flexner 164. 212. 477.
 Flügge 305.
 Fodor 134. 418.
 Fordyce 91.
 Fornet 569.
 Förster 523.
 Foersterling 178.
 Foucault 154.
 Frank, O. 281.
 Frank, G. 441.
 Franke 501. 571.
 Fraenkel, C. 290. 436. 488.
 Fraenkel, E. 71. 77. 456.
 Fraenkel 523.
 Fraenkel 204. 208. 257.
 Frankenhäuser 186.
 Franklin, J. 109.
 Franz 355.
 Fraser 211.
 Freer 151.

Fremmert 114. 117.
 Frerichs 228. 351.
 Freund, L. 149. 160. 161.
 162. 171. 173. 175.
 Freund, R. 460.
 Freund 539. 566.
 Friebe 175. 177.
 Friedberger 172. 436. 451.
 467. 482. 491. 494. 497.
 502. 518. 522. 528. 530.
 538. 541. 542. 543. 545.
 546. 547. 548. 555.
 Friedemann 528. 538.
 Friedenthal 563. 565.
 Friedheim 217.
 Friedlaender 122. 133.
 Friedmann 31. 450.
 Friedrich 35.
 Frisch 108.
 Fröhlich 260.
 Frost 97.
 Fuld 567.
 Fuerst 59. 61. 116.
 Futaki 432. 442.

Gabritschewsky 432.

Gad 87. 89.
 Gadneff 160.
 Gaglio 227.
 Gaidukow 148.
 Gaillard 151.
 Galeotti 276.
 Gallerani 185.
 Garnier 109.
 Garré 26. 34. 37. 300.
 Garten 261. 271.
 Gaertner 159.
 Gaspard 109.
 Gassmann 173.
 Gaule 191.
 Gaupp 175.
 Gay 495. 538. 543. 544. 548.
 Gebhard, v. 281.
 Gehrke 150.
 Gengou 537. 543. 544. 545.
 555. 570.
 Genoud 171.
 Geppert 278.
 Gerschun 238. 240.
 Gessard 537.
 Giaksa, de 423.
 Giemsa 335.
 Giese 123. 125.

Gieson, van 98. 104.
 Gilman 178.
 Glaser 128.
 Glaeßner 240.
 Glax 196.
 Glebowski 158.
 Gley 459.
 Goebel, O. 172.
 Gocht 175.
 Goldmann, H. 159. 344.
 Goldscheider 89. 123. 251.
 477.
 Goldstein 87. 89.
 Golgi 331.
 Gontscharokoff 536.
 Goodsir 302.
 Gorodecki 244.
 Görz 269.
 Gotschlich 149. 186. 559.
 Gottlieb 258. 264. 266. 257.
 268. 269. 273. 274.
 Gottstein 196. 463.
 Graf 277.
 Graham 347.
 Grassi 331.
 Grawitz, E. 122. 177. 199.
 Grawitz, P. 191.
 Gray 338.
 Green 163.
 Grisson 236.
 Grohmann 418.
 Gros, O. 55. 164.
 Grouven 173. 175.
 Gruber 245. 423. 432. 442.
 467. 476. 477. 480. 488.
 491. 493. 494. 496. 498.
 500. 501. 507. 514. 517.
 520. 522. 526. 528. 530.
 550.
 Gruby 291.
 Grünbaum 517. 569. 563.
 Grund 156. 162. 175.
 Grunert 32.
 Grützner 24. 205. 274.
 Gryns 199. 274.
 Gscheidlen 418.
 Guarnieri 330. 423.
 Guinard 65. 70. 77.
 Guldberg 480.
 Gussenbauer 23.

Haberda 43. Haackel 378.

Haffkine 421.
 Hagen 150.
 Hagen 265.
 Hahn 229. 423. 426. 427.
 434. 437. 451. 527.
 Halban 427. 563.
 Halberstädter 152. 164. 177.
 Hald, Tedens 224.
 Haliburton 214.
 Halkin 179.
 Hall 355.
 Hallbauer 58.
 Hamburger 381. 540. 541.
 Hammer 154. 156. 160.
 Hanau 263.
 Haendel 570.
 Haenisch 177.
 Hankin 426. 437.
 Hann 196.
 Hansemann, v. 36. 565.
 Harley 256.
 Harmsen 210.
 Harnack 259. 266. 268. 271.
 280.
 Hartwich 92.
 Harvey 249.
 Hasselbach 162.
 Hauser 279. 349.
 Hausmann 210.
 Havelburg 397.
 Havet 426.
 Hay 159.
 Haycraft 355.
 Hedbom 273.
 Hedin 199.
 Heffter 226. 227. 228. 236.
 238. 239. 241. 242. 256.
 Heidenhain, B. 133.
 Heidenhain, R. 24. 259. 264.
 Heile 177.
 Heineke 176. 180.
 Hektoen 508. 535.
 Helber 176. 177.
 Heller, A. 28. 342. 346.
 Heller, 190. 191. 192. 193.
 194.
 Heller, O. 570.
 Helstedt 53. 66. 67. 68. 74.
 77.
 Henderson 274.
 Henke 21. 381.
 Henle, J. 291.
 Henneberg 351.
 Henri 181.

- Hensen 264. 280.
 Herbst 565.
 Herford 97. 99.
 Héricourt 248. 437. 446. 537.
 Hering, H. E. 102. 119. 124. 268.
 Hermann 186.
 Hertel 147. 149. 150. 151. 152. 153. 157. 160. 162. 163. 164. 165. 167.
 Herter 231.
 Hertwig, R. 347.
 Hertz 144.
 Hertzell 355.
 Herxheimer 175.
 Heß, C. 111.
 Heß, O. 191.
 Hesse 536.
 Hetsch 530. 559.
 Heymans 224. 225. 235.
 Hilbert 236.
 Hildebrandt 227. 230. 231. 537.
 Hill 97.
 Hiller 63. 94. 97. 99.
 Himmel 175.
 Himstedt 146.
 Hippel, v. 178. 180.
 Hippokrates 370. 371. 372. 408.
 Hirsch, A. 93.
 Hirsch, W. 26.
 Hirschfeld 94. 95. 97. 525. 570.
 His, W. 234.
 Höber 112. 223. 273.
 Hoche 194.
 Höche 129.
 Hochhaus 117. 224.
 Hock 68.
 Hodara 115.
 Hoffmann, F. A. 120. 121. 125. 127. 353.
 Hoffmann, R. St. 172. 178.
 Hoffmann 530.
 Hoffmann, J. B. 253. 261.
 Hofmeister 234. 240. 241. 249. 262.
 Hoke 513.
 Holzknecht 173. 175. 178. 179. 180.
 Honigmann 272.
 Honsell 36.
 Hoogenhuyze 65.
 Hoppe-Sayler 50. 193.
 Horvath 110. 121. 124. 125.
 Horvocks 72.
 Hoeslin, v. 214.
 Huber 164.
 Hübner 459.
 Hüfner 220. 246.
 Hugmann 105.
 Humboldt, A. v. 50. 119. 124. 397.
 Hüne 488. 499. 508. 512. 514. 545.
 Hunt, R. 234.
 Huntemüller 501.
 Hunter, J. 109.
 Hueppe 390.
 Husemann, Th. 272.
 Hüter 58. 65.
 Imbert 175.
 Impens 257.
 Inoko 211.
 Isaac 538.
 Israel, O. 37.
 Issaeff 437. 456. 562.
 Jäck 381.
 Jacob 437.
 Jacobitz 504.
 Jacobj 191. 210. 228. 265. 266. 276.
 Jacobsen 164. 228.
 Jacobsohn 346.
 Jacoby 479. 539. 565.
 Jacquet 281.
 Jaffé 228. 229. 231. 233. 236. 559. 562.
 Jagic 528.
 Jagn 181.
 Jakubasch 85. 86. 90. 94.
 Jani 381.
 Janowski 45. 356.
 Jansen, H. 152. 158. 160. 161. 162.
 Janssen, V. 128.
 Jastram 172.
 Jasuhara 437.
 Jellinek 185. 186. 187.
 Jenner 445.
 Jensen, P. 162. 163. 167.
 Jensen 536.
 Jersild 162.
 Jesionek 164.
 Jess 565.
 Jetter 421.
 Joachim 177. 466. 527. 541.
 Jobling 525. 570.
 Jodlbauer 163. 164. 165. 178.
 Joest 354.
 Johanssen 102.
 Jolly 256.
 Joos 521. 530.
 Joseph 172.
 Jost 149. 185.
 József 175.
 Juckuff 202. 221.
 Jürgens 448. 523.
 Jutassi 175.
 Kaisin 422. 425. 426.
 Kartulis 356.
 Kast 280.
 Kasten 530.
 Katsurada 347.
 Kaufmann, E. 37.
 Kausch 38.
 Kawasoye 536. 566.
 Kayser 559.
 Kedzior 151.
 Keith 535.
 Kempner 477. 478.
 Kienböck 173. 175.
 Kijanitzin 77.
 Kikuchi 513.
 Kindborg 559.
 Kionka 257. 421.
 Kirstein 524.
 Kisskalt 134. 434.
 Kister 563.
 Kitasato 437. 446. 462.
 Kitashima 455. 458. 478. 483. 525.
 Klebs 51. 65. 74. 80. 445.
 Klein 456. 535. 543. 544. 565.
 Kleine 460. 501.
 Klett 556.
 Klienberger 176. 177.
 Klimenko 356.
 Klimoff 422.
 Klingmüller 152.
 Knoll 122. 124. 125. 253.
 Knopp 228.
 Knorr 311. 455. 467. 471. 476.
 Kobert 209. 210. 240. 242. 248. 266.

Koch, M. 381.
 Koch, R. 292. 293. 296. 304.
 331. 338. 356. 389. 431.
 436. 450. 453. 455. 456.
 501. 561. 570.
 Kochmann 268. 259.
 Kochs 109. 110.
 Kodis 112.
 Koifold 160.
 Köhler 104. 173. 272.
 Kohlhardt 123.
 Kolb 352.
 Kollé 449. 451. 455. 458.
 467. 502. 517. 519. 520.
 522. 523. 530. 559. 570.
 Kölliker 261.
 Kollmann 377. 536.
 Kolster 164.
 König 35.
 Koeppe 53. 55.
 Korányi 194.
 Korentschewsky 217.
 Koernike 171.
 Korolenko 74.
 Korschun 537.
 Korte 523. 562.
 Kóssa 278.
 Kossel 304. 389. 426. 469.
 501.
 Köster, G. 251.
 Köster, K. 99.
 Kotte 178.
 Kowarski 539. 565.
 Krajewsky 129.
 Kraepelin 253.
 Kraske 118.
 Kratter 187.
 Kraus 448. 463. 473. 474.
 476. 482. 525. 526. 527.
 528. 533. 537. 539. 540.
 541. 571.
 Krause, F. 27. 174. 176.
 177.
 Krehl, L. 11.
 Kriege 115.
 Kries v. 145.
 Krieshaber 91. 92.
 Kromayer 161.
 Krönig 205. 216. 218.
 Kronthal 31.
 Krüger 237. 467.
 Kruse 150. 151. 317. 356.
 437.
 Kühne, W. 50. 83.

Külz 128. 244. 246.
 Kumagawa 280.
 Kunkel 213. 244.
 Kurdinowski 266.
 Kussmaul 266.
 Kutscher 214. 559. 561. 562.
 Kuttner 186.
 Kyes, Preston 212. 534.

Lafleur 356.
 Lagrifoul 530.
 Laitinen 436.
 Lambet, Al. 93. 95. 97. 98.
 99. 100. 101. 103.
 Lambotte 508.
 Landerer 17. 249.
 Landsteiner 427. 475. 478.
 494. 523. 524. 528. 536.
 539. 542. 546. 561. 563.
 565. 568. 569.
 Lange 234. 235.
 Langenbeck 291.
 Langendorff 86. 124. 258.
 260. 268.
 Langer 427.
 Langerhans, P. 32. 352.
 Langhans 275.
 Langley 154. 262. 263. 264.
 266. 267. 270.
 Langstein 567.
 Lanois 220. 236.
 Lassar 132. 175.
 Landenheimer 282.
 Launoy 264.
 Laveran 84. 86. 90. 331.
 Laewen 267.
 Lazarus 487.
 Lebard 150. 165.
 Lebedeff 279.
 Lebküchner 381.
 Leclainche 497. 539. 564.
 Leclef 426. 508. 510.
 Ledingham 336. 345.
 Ledoux 150. 165.
 Leduc 185. 186.
 Leeuwenhoek, A. van 290.
 Lefmann 176. 177.
 Legallois 120.
 Le Gendre 375.
 Legrand 356.
 Lehmann 186. 221. 240. 241.
 381.
 Leick 279.
 Leiper 344. 345. 348.

Leishmann 336.
 Léjars 33.
 Lekt 171.
 Lemoine 563.
 Lenard 184.
 Lengfellner 177. 178.
 Lenkei 161.
 Lenz 559.
 Lépine 276. 278.
 Leredde 158. 162.
 Lesnik 228.
 Lesser, A. 217.
 Lesser, E. v. 65. 68. 70. 72.
 73.
 Letulle 357.
 Leuchs 491. 570.
 Leuckart 346. 347.
 Levaditi 512. 568. 569.
 Levenen 104.
 Levy, E. 70. 213.
 Levy, O. 180.
 Lévy 276.
 Lewik 97.
 Lewin, L. 242.
 Lewis 345. 418.
 Lexer, 23. 30. 35.
 Leyden, v. 357.
 Lichtenberg 180.
 Lichtenfels 260.
 Lichtheim 329. 353.
 Lichtwitz 164.
 Liebermann, L. v. 535.
 Liebermann, P. v. 535.
 Liebermeister 126.
 Liebig, v. 192. 193.
 Liebreich 390.
 Liefmann 543. 545.
 Liepmann 539. 566.
 Lier 243.
 Lifschitz 238.
 Lignières 556.
 Limbeck 247.
 Lindemann 262. 536.
 Lingelsheim, v. 421. 422.
 546.
 Linossier 220. 236. 563.
 Linser 173. 176. 177. 178.
 Lion 173.
 Lipari 133.
 Lipschütz 476. 559.
 Lipstein 463.
 Litten 44. 84. 85. 87. 88. 90.
 Loeb, J. 5. 152. 167. 185.
 273.

- Loeb, L. 355.
 Loeb, O. 269.
 Locke 262.
 Lode 133. 134. 436.
 Löffler 314. 451. 497. 530.
 Löhlein, M. 432. 501. 507.
 514. 515.
 Lohmann 214.
 Lombard 196.
 Lommel 178.
 London 180.
 Loos 344. 348. 352. 355. 357.
 Lortet 171.
 Lösch 356.
 Loeser 107.
 Lossen 177. 178. 179.
 Lovett 200.
 Loew, O. 207. 326.
 Löwenstern 188.
 Löwenthal 36. 38.
 Löwit 426. 527.
 Loewy, A. 122. 190. 191.
 192. 193. 194. 196. 257.
 267. 275. 281.
 Löwy 437.
 Lubarsch 25. 80. 421. 424.
 431. 436. 441.
 Lubowski 463. 520.
 Luchsinger 258. 264.
 Lüdke 535. 541. 569.
 Ludloff 186.
 Lugaro 90.
 Luerssen 518.
 Lusenberger 571.
 Lustgarten 76.
 Luthje 275.
 Lutz 352.
 Luzzato 277.

Macfadyen 463.
 M'Kendrick, G. 106. 110.
 121.
 Mac Leed 158.
 Mac Leod 173.
 Mc Neal 337.
 Madelung 347.
 Madsen 468. 471. 476. 480.
 481. 483.
 Magendie 120.
 Mager 190. 191. 192. 193.
 194.
 Magnus 221. 265. 266. 268.
 269. 274. 565.

 Magnus-Alsleben, E. 215.
 Maklakoff 154. 156.
 Maldiney 171.
 Malkoff 535.
 Manchot 277.
 Mann, D. 240.
 Mann, L. 186.
 Manson, A. 93. 94. 331. 345.
 Manteufel 501. 540. 541.
 Marchand, F. 1. 23. 25. 28.
 42. 49. 117. 247. 336.
 345. 349. 350. 351. 354.
 356.
 Marchand, L. 508.
 Marchiafava 331.
 Marchlewski 162.
 Marcuse 158.
 Marie 477. 568. 569.
 Markusfeld 70. 72.
 Marmé 208. 228.
 Marmier 186.
 Marmorek 554.
 Marquès 175.
 Martin, Newell, 86. 124. 210.
 242.
 Martin 427. 470. 474. 512.
 561.
 Martins 300.
 Marx 477. 478. 479. 484. 492.
 502. 552. 561.
 Masoin 224. 235.
 Massart 432.
 Maßen 229.
 Mastinski 271.
 Mattai, di 437.
 Matthes 463.
 Matthieu 86. 126.
 Maurel 248.
 Mayer, A. 181. 191.
 Mayer, L. 63.
 Mayer, P. 266. 269.
 Mayer 523.
 Mayor 208.
 Maxwell 144.
 Meinicke 559. 562.
 Meißner 104.
 Meister 41.
 Melkich 430.
 Meltzer 53. 223.
 Mendel 80.
 Mennes 508.
 Menzer 554.
 Mering, v. 231. 232. 277.
 Mertens 502. 539. 564.

 Mertschinsky, v. 74. 87. 89.
 Mesnil 219. 220. 427.
 Messea 295.
 Mester 280.
 Metschnikoff 314. 320. 418.
 421. 227. 429. 430. 431.
 432. 434. 436. 441. 446.
 463. 466. 467. 477. 480.
 483. 488. 489. 491. 493.
 498. 499. 500. 506. 507.
 509. 514. 515. 517. 529.
 532. 535. 536. 541.
 Mettler 164.
 Meurice 235.
 Meyer, E. 36. 122.
 Meyer, Hans 199. 202. 211.
 222. 226. 229. 240. 254.
 255. 267. 270. 279. 280.
 Meyer, Hermann 260.
 Meyer, K. 355.
 Meyer, P. 232.
 Meyer 463. 555. 565.
 Michaelis, L. 97. 164. 481.
 536. 539. 545. 569.
 Miessner 501. 565.
 Milchner 176. 477.
 Milner 44.
 Minck 171.
 Minkowski 86.
 Mirto 74.
 Miura 356.
 Mitchell 119.
 Molisch 111. 171.
 Moll 466.
 Möller, Magnus 62. 63. 105.
 155. 157. 158. 159. 161.
 Moeller 450.
 Möllers 460. 501.
 Mommsen 252.
 Mönckeberg 30.
 Montier 185.
 Morawitz 177. 242.
 Moreau 107. 263.
 Morel 497.
 Moreschi 451. 502. 530. 538.
 542. 543. 545. 546. 547.
 548. 566. 570.
 Morgenroth 460. 471. 476.
 481. 482. 496. 497. 509.
 535. 536. 537. 541. 542.
 545. 546. 564. 568. 569.
 Morishima 224. 225. 277. 280.
 Morpurgo 435.
 Moser 554.

- Mosler, F. 352. 357.
 Mosse 176.
 Mosso, A. 190. 195.
 Mosso, U. 273.
 Much 167.
 Mühsam 171. 173.
 Muir 512. 546.
 Müller, Franz 122. 133. 190.
 191. 192. 208. 353.
 Müller, P. Th. 436. 475. 526.
 564. 569. 570.
 Müller, R. 193. 194.
 Müller, Th. 186.
 Müller, W. 344.
 Müller, Wilh. 98.
 Müller 539.
 Müller-Erbach, W. 111.
 Münzer 281.
 Mürset 275.
 Musculus 232.
 Musehold 103.
 Musschenbroeck 193.
 Myers 469. 539.

N
 Nagel 163.
 Nägeli, v. 372. 375.
 Nagelschmidt 152.
 Nakarai 381.
 Nakayama 513. 569.
 Nansen 114. 129. 135.
 Nasaroff 84. 123.
 Nasse 35.
 Nathanson 171.
 Naunyn 84. 88. 228. 245. 276.
 277.
 Nauwerck 80. 352.
 Nawrocki 86.
 Nebelthau, A. 122. 133.
 Néfédieff 536.
 Nehring 93.
 Neisser, M. 164. 294. 451.
 469. 474. 496. 497. 498.
 525. 526. 528. 534. 543.
 544. 545. 566. 567. 568.
 Nencki 162. 228. 229. 240.
 248. 282.
 Nernst 188.
 Neubauer 247.
 Neuberg 231. 537.
 Neufeld 273. 432. 488. 499.
 500. 507. 508. 509. 510.
 511. 512. 513. 514. 515.
 523. 535. 545. 559.
 Neumann 178. 187.

 Nicolle 526. 530. 538.
 Nielsen, S. 163. 181.
 Nissen 418. 421. 425. 487.
 Nissl 31. 250.
 Nobeles, J. de 172.
 Nocht 335.
 Noguchi 212. 477.
 Noir, le 196.
 Nolf 539.
 Nordenskiöld 154.
 Nothnagel 258. 280.
 Nötels 565.
 Noetzel 437.
 Novy 151. 337.
 Nuttall 418. 419. 421. 501.
 563.

O
 Obermayer 541. 565.
 Obermeier, O. 292.
 Obernier 83. 85. 86. 87. 90.
 94. 98. 99. 104.
 Obersteiner 180.
 Oechsner de Coninck 234.
 Ogata 437.
 Ogneff 158.
 Okada 180.
 Oltmanns 148.
 Oppenheim 31. 173. 570.
 Oppenheimer, C. 163. 539.
 Orth 35. 44. 352. 375. 405.
 Oerum 161.
 Osgood 177.
 Ossipow 350.
 Ostertag 555. 556.
 Otto 77. 246. 471. 523. 538.
 559.
 Oudin 173.
 Overton 55. 199. 200. 202.
 206. 254. 255. 262. 273.
 Owada 522.

P
 Paaschen 448.
 Pagenstecher 178.
 Pallas 109.
 Paltauf 460. 517. 526. 527.
 Pansini 437.
 Parascandolo 66. 74. 79.
 Parisot 220.
 Parrot 400.
 Pascheles 234.
 Pasquale 356.
 Pässler 267.

 Pasteur 133. 290. 292. 299.
 310. 311. 436. 445. 450.
 Paton, Noël 277.
 Paul 205. 216. 218.
 Pautrier 158. 162.
 Pavy 277.
 Pawlow 229. 264.
 Payr 25.
 Peebles 208.
 Peiper 345. 352. 357.
 Pekelharing 421.
 Pernice 435.
 Pernossi 537.
 Perregaux 186.
 Perthes 171. 173. 174. 175.
 176. 178. 180.
 Peters 270.
 Petit 536.
 Petruschky 431. 436. 441.
 Pettenkofer 307. 393.
 Pettersson 441. 443.
 Petruschky 326.
 Pfaundler 519.
 Pfeffer 50. 108. 148. 199.
 200. 223.
 Pfeifer 226.
 Pfeiffer, H. 66. 67. 77. 78.
 79. 164. 172.
 Pfeiffer, R. 422. 424. 437.
 451. 455. 456. 488. 489.
 490. 491. 492. 497. 498.
 502. 503. 504. 507. 510.
 517. 519. 522. 523. 528.
 529. 530. 541. 546. 547.
 548. 561. 562.
 Pflüger, A. 147.
 Pflüger, E. 87. 109. 126. 127.
 279.
 Philipp 177.
 Phisalix 172.
 Pick, F. 266.
 Pick 466. 527. 539. 540. 541.
 565.
 Pictet 108. 109. 110. 114.
 117. 121. 125.
 Pieri 344.
 Pietschmann 177.
 Pillet 82.
 Pilnoff 158.
 Piloty 230.
 Pilzecker 245.
 Piorkowski 565.
 Pirquet, v. 476. 525. 538.
 539. 541. 571.

- Pisani 162.
 Platania 133.
 Plaut 568.
 Plehn, A. 103.
 Plehn, F. 196. 344.
 Plenciz, M. A. 290.
 Plugge 239.
 Pohl 227. 234. 261. 266. 271.
 Poehl 437.
 Pollack 537.
 Pollender 291.
 Ponfick 28. 41. 65. 71. 80.
 244. 351.
 Popielski 263.
 Porcile 559.
 Porges 522. 524. 525. 528. 569.
 Posner 570.
 Pötzl 569.
 Pouchet, F. A. 109. 110.
 111. 112.
 Poulsson 208. 260.
 Power 210.
 Presch 226.
 Preuße 229. 231.
 Prévost 187.
 Preyer, W. 109. 110.
 Pribram 540.
 Prior 280.
 Pröscher 466. 501. 518.
 Proskauer 491.
 Prowazek 172. 336. 357. 448.
 Prudden 421.
 Pschorr 228.
 Puppe 23.
 Pütter 166.

Quadrone 177. 178.
 Quincke 128. 222. 356.
 Quinquard 88.

Raab 164.
 Rabinowitsch 381. 569.
 Rabuteau 226.
 Rádl 152.
 Radziewsky 497. 527.
 Radzikowski 185.
 Radziszewsky 166. 181.
 Ransom 243. 244. 463. 477.
 478. 525.
 Ranvier 51.
 Raum 149.
 Rautenfeld, v. 239.
 Ravenna 536.
 Réaumur 111.

 Recklinghausen, v. 44. 88.
 115.
 Reed 397.
 Regnard 84. 86. 193.
 Rehn 33.
 Reibmayr 570.
 Reich 475. 523.
 Reid 124.
 Reiher 353.
 Reincke 128. 129.
 Reineboth 123.
 Reiner 43.
 Reinhardt 128.
 Reiß 76. 79.
 Remlinger 460. 538.
 Resinelli 427.
 Reuß, v. 176. 178.
 Reverdin 26. 37.
 Reynault 159.
 Ribbert 24. 25. 28. 35. 37.
 40. 42. 300. 431.
 Richardson, B. W. 91. 109.
 117. 119. 150.
 Richarz 144. 184.
 Richet 87. 128. 248. 437.
 446. 537. 538.
 Richter 249. 437. 561.
 Rickmann 567.
 Riecke 184.
 Rieder 167. 171. 173.
 Riegel 120.
 Riehl 175.
 Riemann 347. 354.
 Ries 247. 279.
 Rimpan 508. 510.
 Rindfleisch 134.
 Rischpler 116. 118. 119.
 Ritsert 167.
 Ritter 160.
 Riva 542.
 Riva-Rocci 73.
 Robecchi 536.
 Roch 96.
 Roché 512.
 Rodella 530.
 Rodet 530.
 Roger 435. 517.
 Rohde 268.
 Röhrig 219. 220.
 Rokitansky 80.
 Rollett, A. 51. 52. 112. 113.
 187.
 Romanowsky 332. 335.
 Romberg 267. 520. 561.

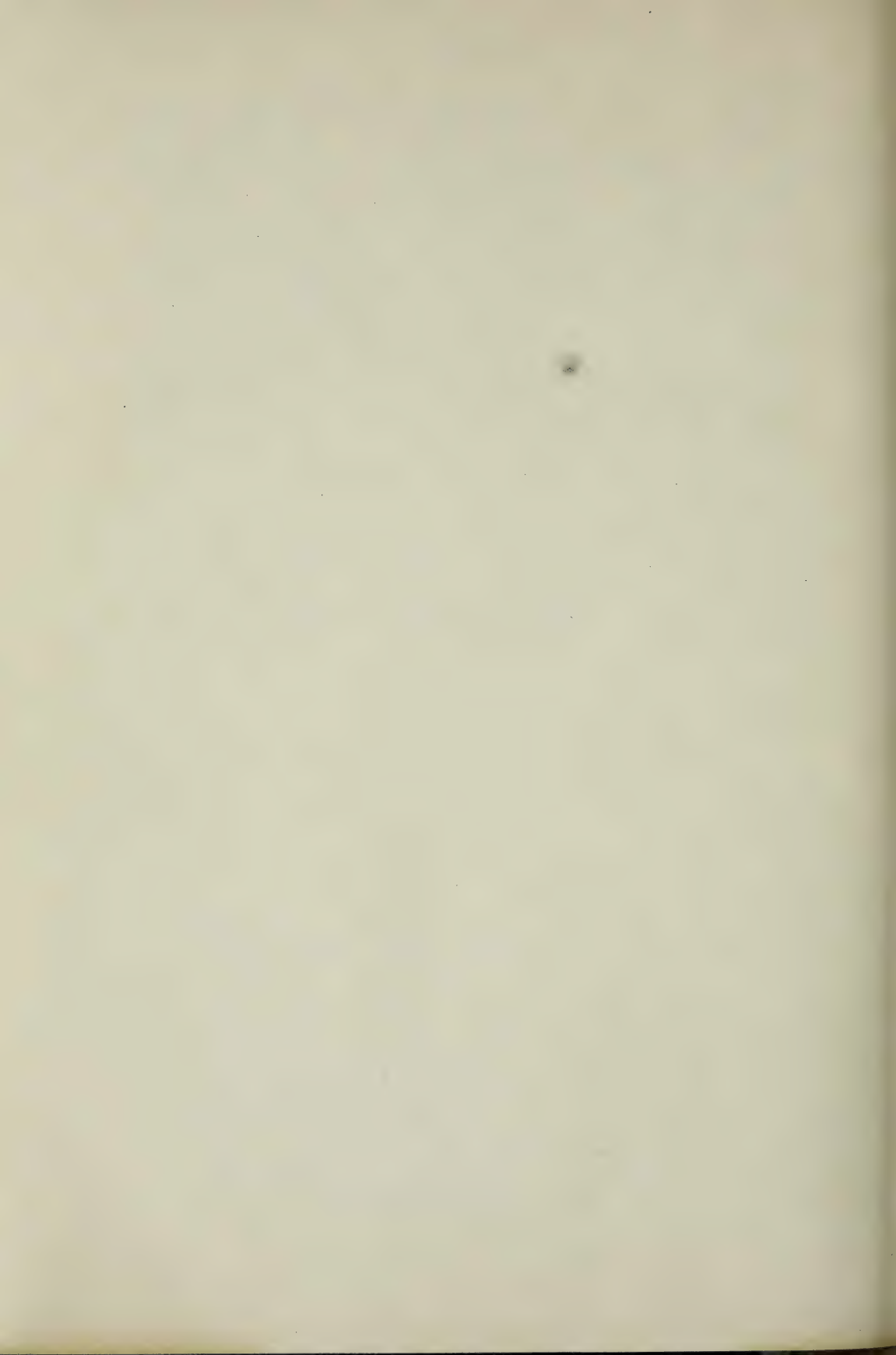
 Römer 167. 448. 466. 470.
 479. 536.
 Ronse 224.
 Roos 281. 356.
 Rosenau 538.
 Rosenbach, O. 44. 45.
 Rosenbaum 279.
 Rosenberger 177.
 Rosenblath 354.
 Rosenfeld 279.
 Rosenstern 177.
 Rosenthal 84. 87. 88. 91.
 132. 136.
 Rösler 159.
 Ross, R. 171. 172. 331. 335.
 345.
 Roßbach 133.
 Rossi, de 525. 526.
 Rößle 491.
 Rostoski 541.
 Rothberger 241.
 Roulin 177.
 Roux, Ch. 150. 151. 453.
 468. 469. 474. 478. 484.
 Roux, W. 8. 17. 21. 38. 42.
 Rovighi 133. 421.
 Rubens 145. 150.
 Rubner 62. 82. 87. 88. 120.
 123. 126. 196.
 Rubritius 525.
 Ruediger 508.
 Ruge 331. 335.
 Ruhemann 135. 136.
 Rumpf 185. 188.
 Runeberg 353.
 Ruschhaupt 276.
 Ruß 171.
 Russ 463. 571.
 Russcher 208.
 Ruiter, de 264.
 Rutherford 146.
 Rynbeck, v. 157.
 Rywosch 427.

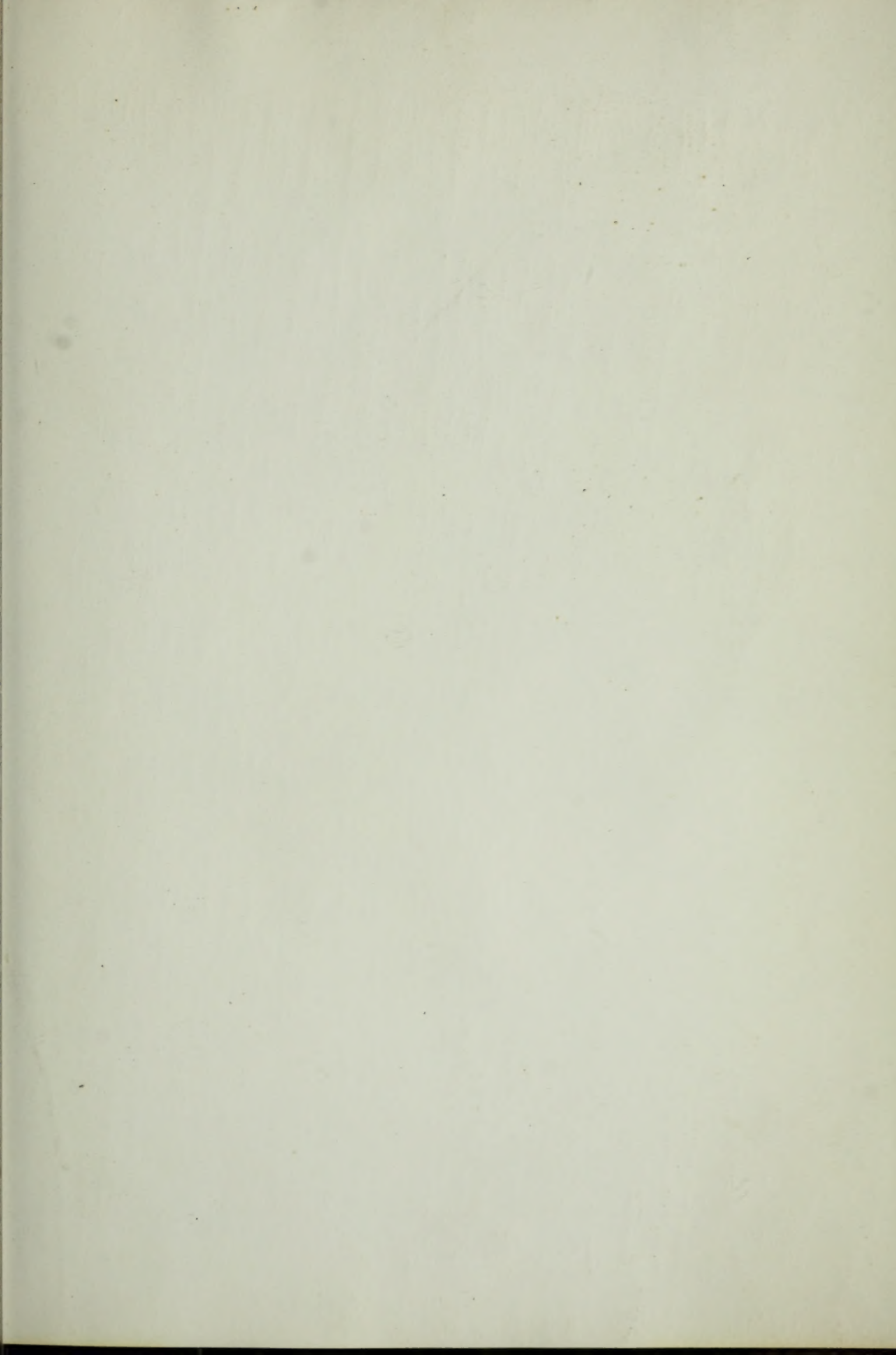
Saake 195.
 Sabbatani 112.
 Sabrazès 355.
 Sacharoff 501. 540. 541.
 Sachs 427. 471. 481. 495.
 496. 497. 535. 537. 542.
 543. 545. 546. 548. 566.
 567.
 Sachs, v. 148.
 Sachs 164.

- Sacquépée 525.
 Sahli 405.
 Sakkaroff 164.
 Salimbeni 529.
 Salkowski 247. 280.
 Salomon 233.
 Salomonsen 172. 468. 483.
 Saltykoff 352.
 Salus 513.
 Salvini 70.
 Sameon 94. 100.
 Samoljoff 240.
 Samuel 28. 57. 59. 115.
 Sandr-Ezn 87. 126. 265.
 Sauerbeck 509.
 Sawtschenko 430. 501.
 Scagliosi 74. 85. 90.
 Schäffer 194. 196.
 Schaper 180.
 Schapiro 350. 353.
 Schattenfroh 426. 564.
 Schatzky 188.
 Schaudinn, F. 172. 331. 344.
 356.
 Schaumann 353.
 Scheller 504. 530.
 Schellong 196.
 Schenck 145. 158. 571.
 Schenk 427. 561.
 Schepilewsky 477. 478.
 Schertel, v. 219.
 Schick 538.
 Schiff 127. 175.
 Schiller-Titz 377.
 Schilling 501.
 Schimmelbusch 300.
 Schirmer 175.
 Schjerning 61. 67. 81.
 Schläpfer 156. 161. 162. 163.
 166. 167. 181.
 Schleich 88.
 Schleip 355.
 Schlesinger 68.
 Schlüter 390.
 Schmaus 31.
 Schmidt, C. 68.
 Schmidt, H. E. 173.
 Schmidt, P. 62. 63. 85.
 94. 95. 102. 105. 106.
 161.
 Schmidt, W. A. 565.
 Schmidt 163. 177. 181.
 Schmidt 237.
 Schmiedeberg 206. 209. 214.
 219. 228. 229. 233. 269.
 270. 271. 278. 279.
 Schmorl 25. 381.
 Schneider 98.
 Schneiderlin 256. 271.
 Schnitzler 28.
 Scholz 171. 172. 173. 175.
 179.
 Scholz 67. 77.
 Schönlein 291.
 Schoumow 282.
 Schröder, H. 290.
 Schröder, v. 240. 274. 277
 Schroff 261.
 Schröter, L. 293.
 Schrötter, v. 190. 191. 192.
 193. 194. 195. 196.
 Schüffner, 344.
 Schultze, Max 50. 51. 52. 65.
 Schultze, O. 162.
 Schultzen 228. 279.
 Schulz, O. G. 178.
 Schulz, P. 265.
 Schulze, Franz 290.
 Schumacher 111.
 Schumburg 92.
 Schurig 244.
 Schuster 426.
 Schütz 255. 501.
 Schütze 504. 530. 537. 539.
 541. 563. 564. 565. 567.
 568. 570.
 Schwalbe 55. 379.
 Schwann, Th. 9. 290.
 Schwarz 166. 176. 180. 227.
 274.
 Schweninger 37.
 Schwoner 463.
 Seelig 278.
 Sehrwald 524.
 Seiffert 571.
 Seldin 177. 180.
 Seligmann 546.
 Selmi 212.
 Senator 214.
 Senff 277.
 Senfleben 27. 103. 104.
 Seng 466.
 Seydel 81.
 Sherrington 260.
 Shibayama 522. 546.
 Shiga 451. 525.
 Siau 277.
 Sick 44. 177. 178. 535.
 Sieber 228. 248.
 Siebert 228.
 Siedamgrotzky 99.
 Silberberg 515.
 Silbermann 69. 74.
 Simanowski 88. 282.
 Simmonds 381.
 Sirotinin 445.
 Skrobansky 536.
 Slowtsoff 241.
 Sluka 176.
 Smirnow 467.
 Smith, Theobald 538.
 Smith 355.
 Sobernheim 417. 456. 458.
 488. 501. 504. 545. 559.
 570.
 Sobieranski 220.
 Solander 91.
 Solowiew 356.
 Soltmann 106. 357.
 Sommer 386.
 Sonnenburg 72. 73. 81. 114.
 Southard 538.
 Spallanzani 112. 290.
 Spalteholz 26.
 Specht 177.
 Spencer, Herbert 366.
 Spiegler 68. 77.
 Spiro 200. 249.
 Spitzer 266.
 Stadelmann 244. 245.
 Stahl 148.
 Stankovic 546.
 Starck 146.
 Starcke 245.
 Starling 11. 265.
 Stas 77.
 Stäubli 460.
 Stefani 124.
 Steinach 157. 162. 163.
 Steinfeld 222. 240.
 Steinhart 58.
 Steinhäus 70. 72.
 Stephens 469.
 Stern 35. 44. 421. 423. 523.
 562. 563. 564.
 Sternberg 520.
 Stertz 568.
 Stewart 52. 175.
 Stiassny 117.
 Stieda 352.
 Stiennon 508.
 Stillmarck 210.

- Stockis 67. 69. 70. 72. 75. 81.
 Stockmann 208. 256.
 Stokvis 233. 273. 280.
 Stolnikow 232.
 Stolper 35.
 Stoeß 350.
 Straßburger 372.
 Strassen, zur 345. 348.
 Straßmann 172. 179. 280.
 Straub 165. 200. 202. 224.
 268. 270. 271. 277.
 Strebel 172. 175. 179.
 Streit 525.
 Strube 563. 564.
 Surmont 536.
 Syweck 180.
 Szana 421.
 Székely, v. 421.
 Szontagh 465.
- T**
 Takahashi 211.
 Takaki 477.
 Tallquist 353.
 Taniguchi 347.
 Tappeiner 68. 151. 160. 162.
 163. 164. 166. 223. 238.
 Tatarsky 176.
 Tauber 240.
 Tausig 245.
 Taute 389.
 Tavel 554.
 Teruuchi 405.
 Thaler 180.
 Theiler 501.
 Theohari 536.
 Thiele 61. 147. 150. 151. 165.
 185. 186.
 Thiersch 17.
 Thies 179. 180.
 Thoma 28.
 Thompson 274. 345.
 Thomson 144. 146. 165. 184.
 Thouvenin 171.
 Thuillier 311.
 Tidwell 345.
 Tigerstedt 87.
 Tillet 91.
 Tillie 260.
 Tizzoni 151. 172. 459.
 Todd 337.
 Tomarkin 570.
 Tomasoli 67.
 Töpfer 508. 535. 559. 562.
 Touton 58.
- Toyoda 546.
 Trapeznikoff 133.
 Traube, L. 27.
 Traube, M. 418.
 Trautmann 280.
 Treupel 281.
 Tria 421.
 Tribondeau 177. 178.
 Trojanoff 67. 75.
 Trommsdorf 134. 422. 436.
 501. 528.
 Truhart 270.
 Tschistovitch 537. 538. 539.
 564.
 Tschmarke 71. 73. 78.
 Tulloch 338.
 Turner 458.
 Tusini 348.
- U**
 Uhlenhuth 538. 546. 561.
 563. 564. 565. 566. 567.
 Ulrichs 562.
 Umber 565.
 Underhill 278.
 Unger 280.
 Unna 59. 155. 156. 159. 173.
 174. 175.
 Unterberger, v. 263. 390.
 Urbain 86. 126.
 Uschinsky 115. 116.
 Uskoff 74.
 Ustimowitsch 274.
 Uter 186.
- V**
 Vagedes 458.
 Vaillard 459. 468. 469.
 Valentiner 172.
 Vallée 539. 564.
 Vallin 63. 85. 86. 89. 90. 96.
 Vámosy, v. 241.
 Vannod 559.
 Vaughan 426. 437.
 Veiel 156. 159.
 Veit 536.
 Velde, van der 42. 233. 426.
 556.
 Velten 125. 126. 127.
 Veneziani 172.
 Veress, v. 158.
 Verneur 109.
 Versé 351.
 Verworn 25. 50. 152. 185.
 186.
 Viault 190.
- Victor 97. 107. 108.
 Villemain 178.
 Vincent 86. 88. 520.
 Virchow, H. 42.
 Virchow, R. 2. 6. 8. 9. 10.
 37. 56. 88. 349. 375. 377.
 Vöchting 372.
 Vogel 220.
 Voigt, Hans 263.
 Voit, C. 120. 126.
 Voit, E. 502.
 Volk 448. 521. 526.
 Völkens 264.
 Volkmann, Richard 42.
 Volkmann, Rudolf 118.
 Voornveld, van 190.
 Vulpian 262.
- W**
 Waage 480.
 Wagner, E. 97. 98.
 Wagner, K. E. 133.
 Walker 355. 525.
 Waller 119. 124. 261. 271.
 Wallstab 180.
 Walter, B. 146.
 Walter, W. H. 181.
 Walter 281.
 Walther, A. 84. 121. 125.
 Walti 274.
 Walz 421.
 Wanscher 158.
 Ward 149.
 Warthin 177.
 Wasielewski 330.
 Wassermann 437. 448. 452.
 457. 462. 463. 467. 468.
 469. 470. 474. 476. 477.
 482. 489. 492. 496. 504.
 512. 520. 521. 539. 541.
 542. 543. 544. 545. 546.
 548. 555. 556. 559. 563.
 567. 568. 569. 570.
 Weber 276. 279. 381. 389.
 501.
 Wechsberg 469. 474. 496.
 497. 498. 504. 534. 542.
 544.
 Weding 156. 160.
 Wegensky 253.
 Weichardt 536. 541. 542.
 564. 566.
 Weichselbaum 381.
 Weidenfeld 64. 77.
 Weidenreich 55.

- Weidlauer 45.
 Weigert, C. 7. 16. 17. 40.
 293. 473.
 Weik 173.
 Weil 501. 513. 525. 569.
 Weinland 206. 216.
 Weir-Mitchell 119.
 Weismann 366. 367. 372. 378.
 379. 383.
 Weiß 397.
 Welch 84. 88. 90.
 Wellmann 45.
 Welti 55. 69. 70. 80.
 Wendel 177.
 Wendt, v. 187.
 Werhowsky 83. 84. 85. 88.
 89. 90.
 Werigo 248.
 Werner, R. 117. 166. 172.
 179. 180. 181.
 Wernicke 446. 459.
 Wertheim, G. 65. 121. 127.
 Wertheimer, E. 122.
 Westenhöffer 567.
 Westphal 385.
 Widal 517. 560. 562.
 Widmark 154. 158.
- Wiechowski 233. 234. 237.
 Wiedemann 261.
 Wiedersheim 378.
 Wiener 233.
 Wiesner 148. 150.
 Wilde 423. 496. 497. 542.
 Willcock 172. 181.
 Williams 280.
 Wilms 64. 68. 71. 77. 78.
 79. 81.
 Winckler 279.
 Winogradoff 352.
 Winterberg 241. 257. 527.
 Winternitz 120. 122. 125.
 173. 220.
 Winterstein 166.
 Witkowski 255. 256. 258.
 Wöhler 228.
 Wolf, K. 147. 150. 151. 165.
 185. 186.
 Wolfenden 171.
 Wolff, J. 42.
 Wolff 176.
 Wolff 563. 571.
 Wolff-Eisner 538.
 Wood 63. 80. 97. 98. 99.
 Wooldridge 437.
- Wörz 37.
 Wright 336. 455. 456. 507.
 508. 509. 511. 512. 513.
 514. 515. 516. 523. 562.
 Wyssokowitsch 35. 418. 423.
- Y**amagiva 347.
- Z**acharias 377.
 Zangger 192. 482. 528.
 Zeliony 515.
 Zenker 349. 350.
 Zettnow 295.
 Zeynek, v. 246.
 Ziegler, E. 28. 378. 386.
 Ziegler, K. 174. 176. 177.
 Ziegler 36.
 Zieler 158.
 Ziemke 44.
 Zierler 186.
 Zillesen 133.
 Zoege von Manteuffel 119.
 Zöppritz 176. 177.
 Zuelzer 172. 539.
 Zuntz 92. 93. 122. 190. 191.
 192. 193. 194. 195.
 Zwaskewitsch 83. 88.
 Zweifel 34.







3 1378 00761 6603

126859

